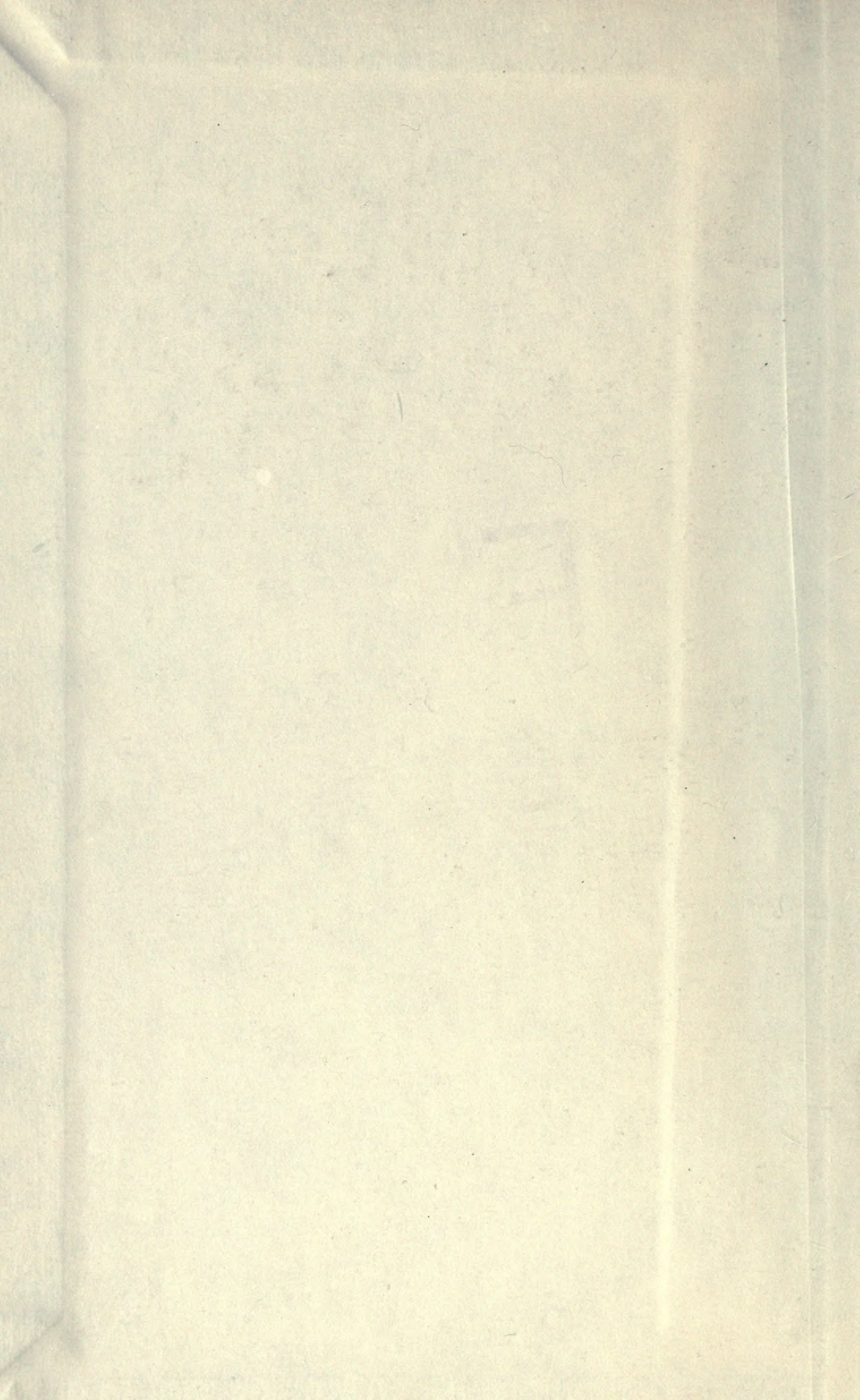
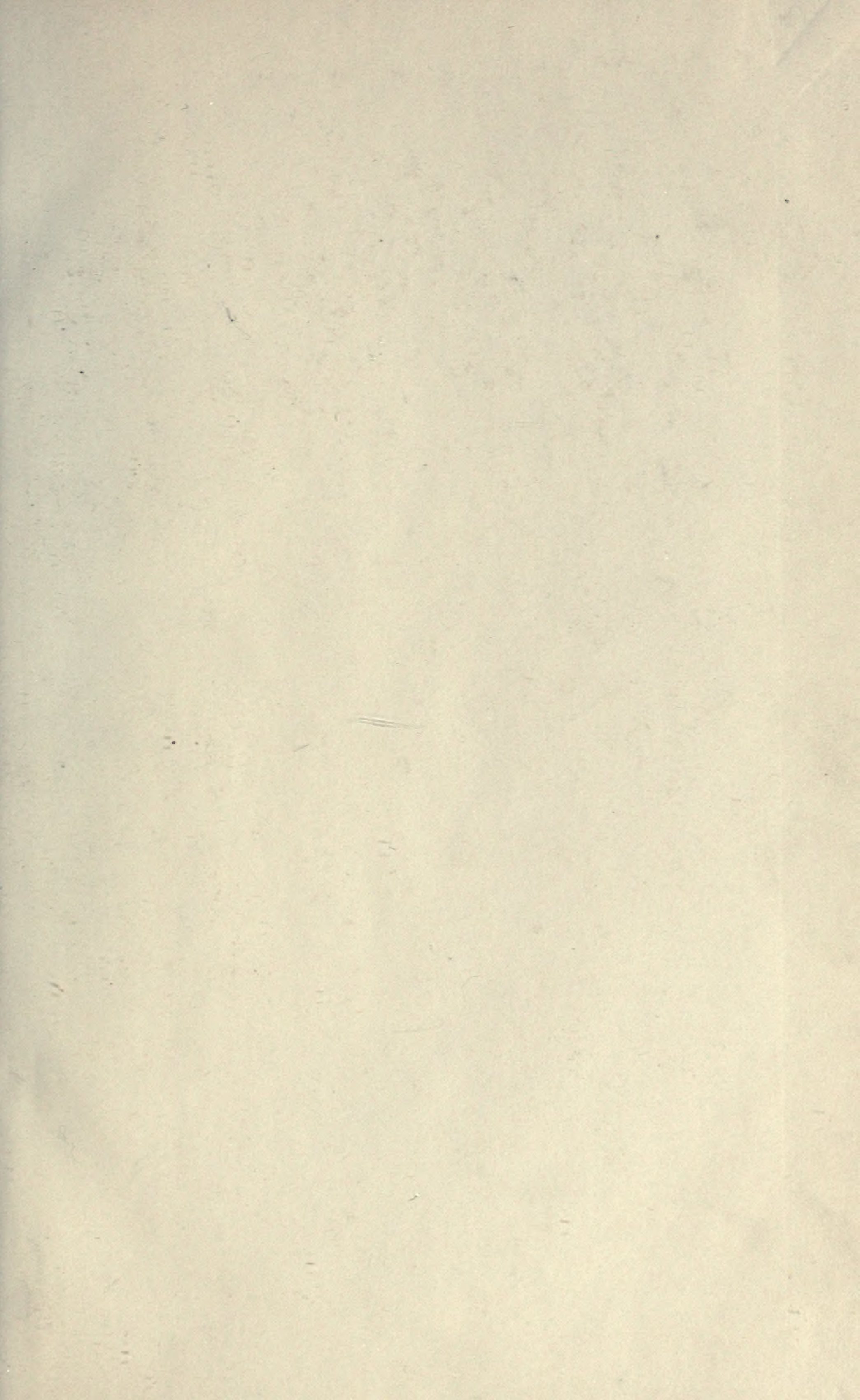
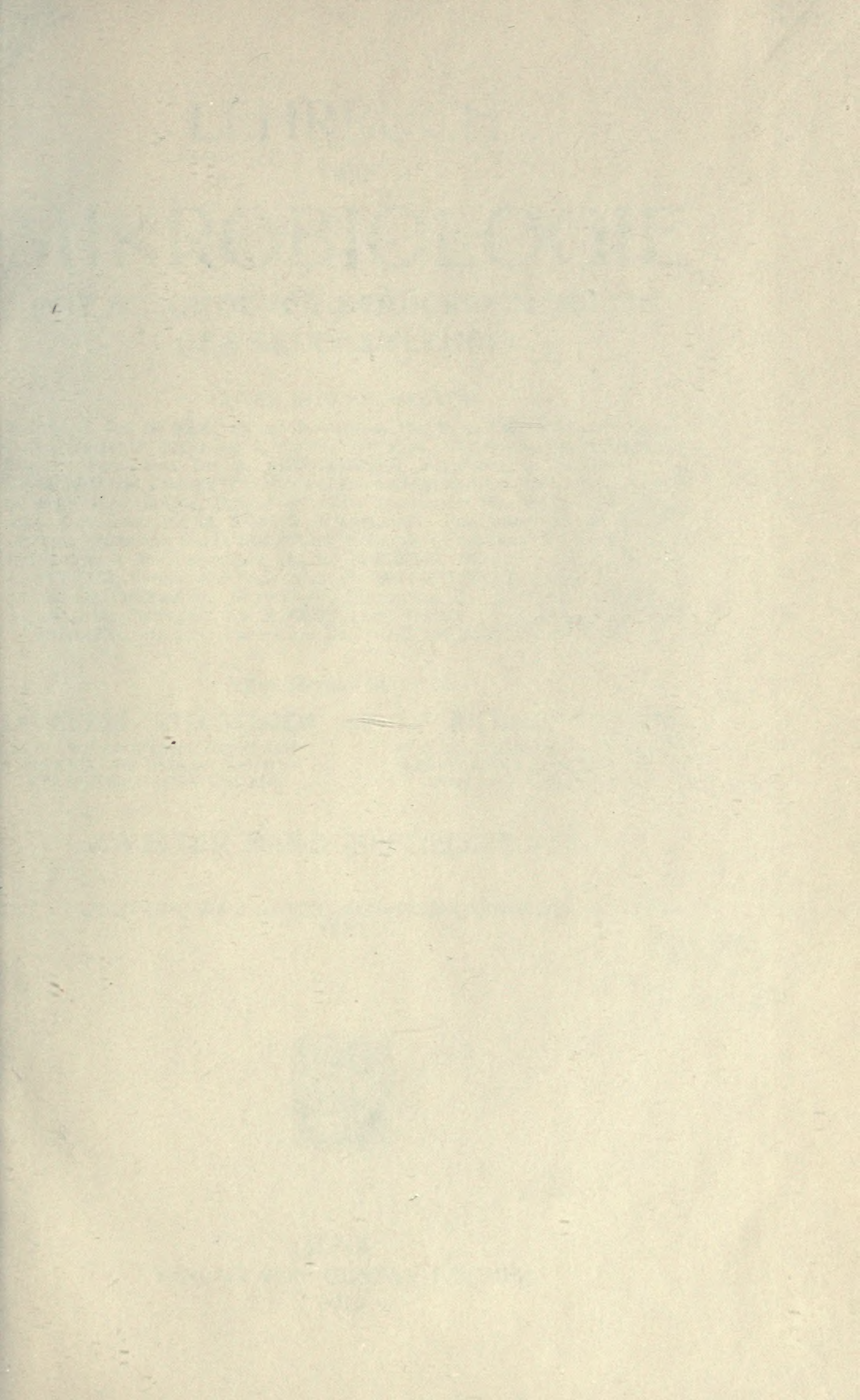
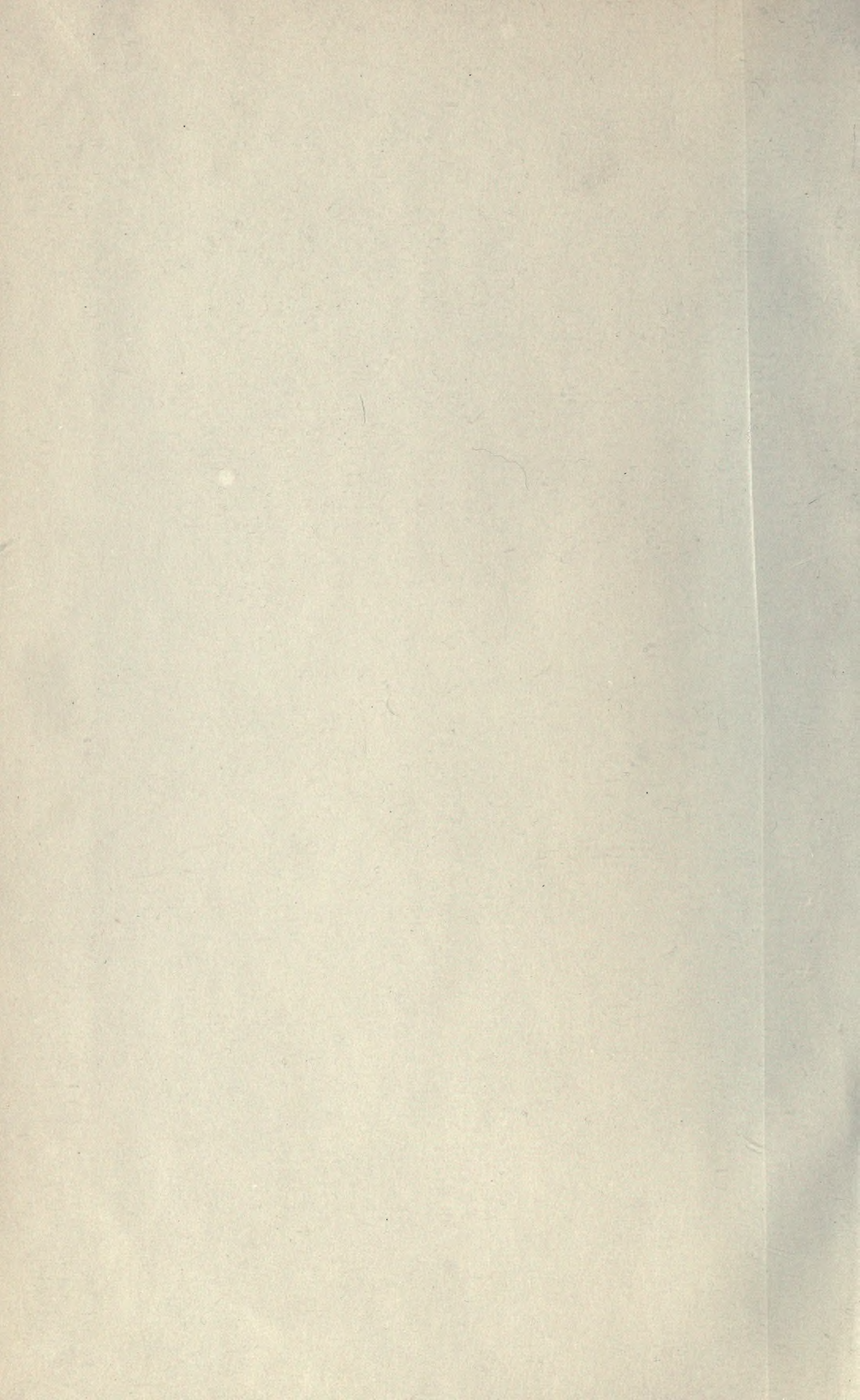












LEHRBUCH
DER
MIKROBIOLOGIE
(MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER SEUCHENLEHRE)

UNTER MITWIRKUNG VON

PROFESSOR DR. **O. BAIL**, PRAG; PROFESSOR DR. **E. v. DUNGERN**, HAMBURG; PROFESSOR DR. **P. EHRLICH †**, FRANKFURT A. M.; PROFESSOR DR. **M. FICKER**, BERLIN; PROFESSOR DR. **E. FRIEDBERGER**, GREIFSWALD; PROFESSOR DR. **E. GOTSCHLICH**, GIESSEN; PROFESSOR DR. **MARTIN HAHN**, FREIBURG; PROFESSOR DR. **MAX HARTMANN**, BERLIN-DAHLEM; PROFESSOR DR. **KARL KISSKALT**, KIEL; PROFESSOR DR. **H. KOSSEL**, HEIDELBERG; PROFESSOR DR. **W. KRUSE**, LEIPZIG; PROFESSOR DR. **F. LOEFFLER †**, BERLIN; PROFESSOR DR. **M. NEISSER**, FRANKFURT a. M.; PROFESSOR DR. **R. PFEIFFER**, BRESLAU; PROFESSOR DR. **W. PFEILER**, BROMBERG; PROFESSOR DR. **W. PRAUSNITZ**, GRAZ; PROFESSOR DR. **H. REICHENBACH**, GÖTTINGEN; PROFESSOR DR. **PAUL H. RÖMER †**, HALLE A. S.; PROFESSOR DR. **R. SCHELLER**, BRESLAU; PROFESSOR DR. **CLAUS SCHILLING**, BERLIN; PROFESSOR DR. **PAUL UHLENHUTH**, STRASSBURG

HERAUSGEGEBEN VON

DR. ERNST FRIEDBERGER
O. Ö. PROFESSOR DER HYGIENE UND DIREKTOR DES HYGIENEINSTITUTS DER UNIVERSITÄT GREIFSWALD

UND

DR. RICHARD PFEIFFER
O. Ö. PROFESSOR DER HYGIENE UND DIREKTOR DES HYGIENEINSTITUTS DER UNIVERSITÄT BRESLAU

ZWEITER BAND (SPEZIELLER TEIL)

MIT 4 TAFELN UND 218 ZUM TEIL MEHRFARBIGEN ABBILDUNGEN IM TEXT



JENA
VERLAG VON GUSTAV FISCHER
1919

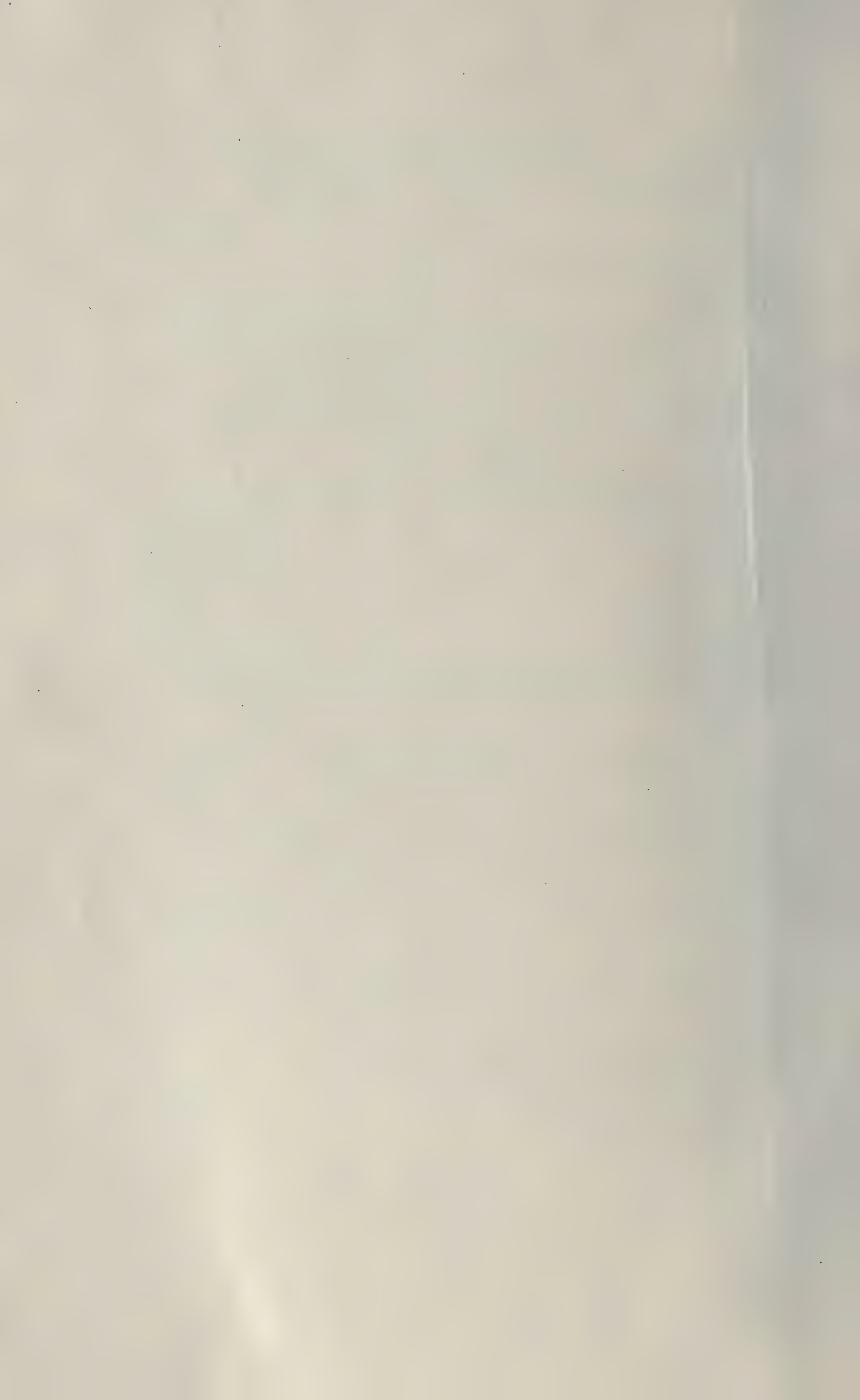
Inhaltsverzeichnis.

Spezieller Teil.

XXX. Fleckfieber (Flecktyphus).

XXXI. Filtrierbare Virusarten.

XXXII. Maligne Geschwülste.



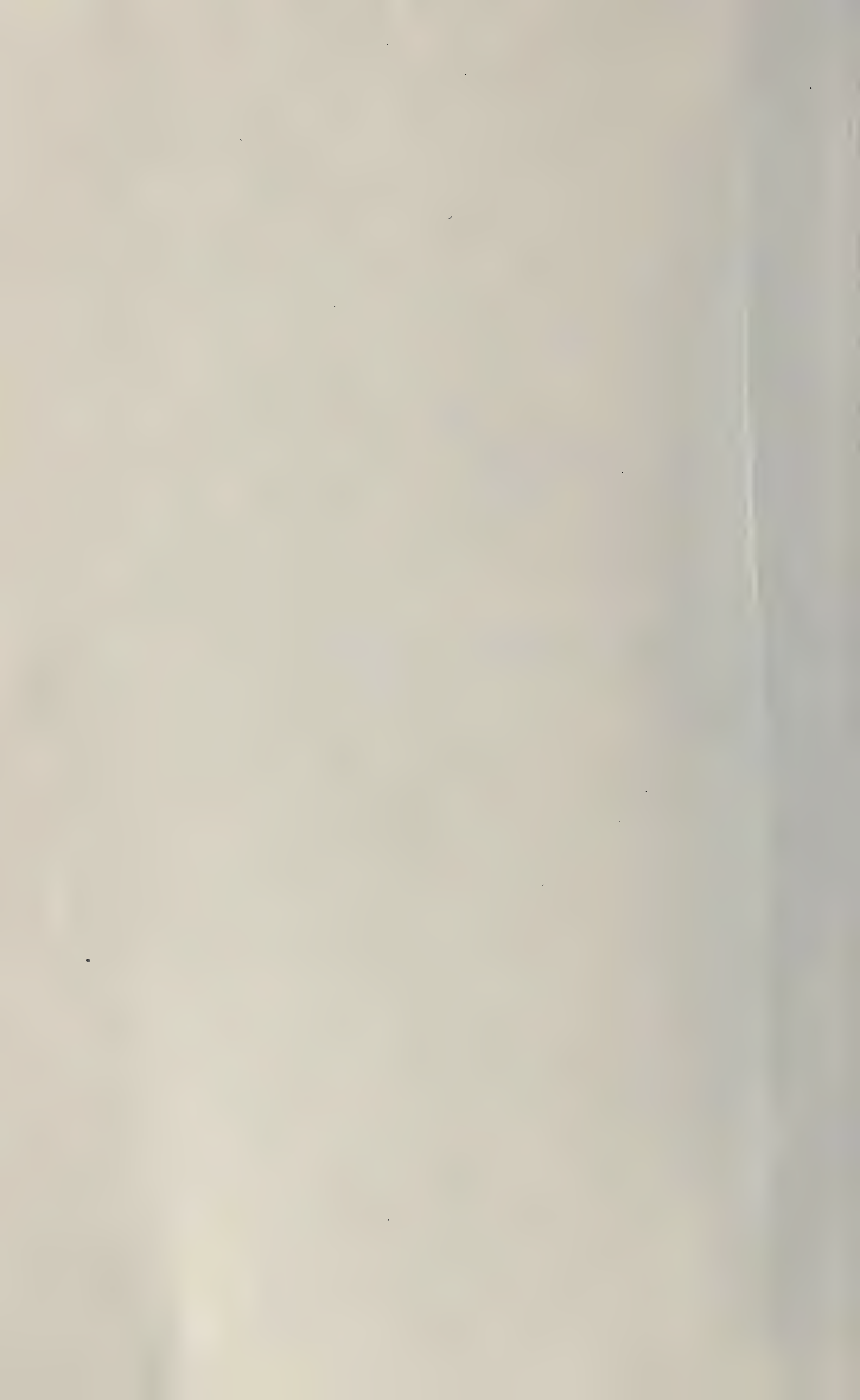
Verzeichnis der Figuren und Abbildungen.

(Im allgemeinen Teil nach Kapiteln, im speziellen nach Krankheiten geordnet.)

B. Spezieller Teil.



Spezieller Teil.



Der Milzbrand.

Von

Professor Dr. **M. Neisser,**
Frankfurt a. Main.

Mit 5 Figuren im Text.

Geschichte und Epidemiologie.

Der Milzbrand gilt als eine der am längsten bekannten Erkrankungen, für dessen Vorkommen bei Menschen und Tier schon die Bibel, Homer und Plinius Zeugnis ablegen sollen. Wichtig ist, daß in früheren Jahrhunderten förmliche Seuchenzüge des Milzbrandes, auch beim Wilde, beobachtet wurden. Es bleibt natürlich zweifelhaft, ob es sich bei diesen Erkrankungen wirklich stets um Milzbrand gehandelt hat. zumal sehr verschiedene Namen gebraucht wurden. Heute kommt der Milzbrand wohl in allen Ländern vor; in Europa ist namentlich Rußland stark vom Milzbrand heimgesucht, und die dortige Epidemie der Jahre 1864/66, die als „Sibirische Pest" beschrieben wurde und sehr viele Menschen hinraffte, war nach den Feststellungen einer besonderen preußischen Kommission eine Milzbrandepidemie. Außer Rußland sind es die Donauländer, ferner Deutschland und Frankreich, in denen Milzbrand reichlich vorkommt. Innerhalb Deutschland gelten die oberbayerischen Alpen, Thüringen und die Provinz Sachsen vornehmlich als Milzbrandgegenden. Der menschliche Milzbrand kommt hauptsächlich in den Gegenden vor, in denen die entsprechenden Industrien vorhanden sind (z. B. Hessen: Lederindustrie).

Der Milzbrand ist im allgemeinen eine Erkrankung des Herdenviehes und befällt den Menschen nur gelegentlich. Von Tieren erkranken am häufigsten Rinder und Schafe, aber auch Pferde, Schweine, Ziegen, Rotwild, Hasen, Kamele, Hunde, Katzen. Auch Raubtiere können an Milzbrand erkranken, wie die Beobachtungen in zoologischen Gärten (Kopenhagen, Posen) zeigen, in denen nach Verfütterung von milzbrandhaltigem Fleisch tödliche Milzbranderkrankungen auftraten.

Schafe sterben ganz plötzlich, Rinder nach kurzer fieberhafter Erkrankung unter Entleerung blutiger Ausscheidungen aus Maul, Nase, After, Harnröhre; auch Ödeme können auftreten. Am Kadaver sind sulziges Ödem, punktförmige Blutungen der serösen Häute (zumal am Herzen) und teerartige Beschaffenheit des Blutes charakteristisch Die Milz ist stark geschwollen und weich. Beim Schwein galt der Milzbrand früher als selten, aber man hat ihn jetzt öfters beobachtet; er

tritt da außer in der septischen Form auch in der chronischen Form als lokalisierter Milzbrand auf.

Die natürliche Infektion der Tiere erfolgt fast ausschließlich durch Aufnahme der Milzbrandsporen mit dem Futter. Man hat sie in Wasser, Fischmehl, Hafer und im Futterraum in einzelnen Fällen nachweisen können. Vielfach ist ein durch Gerbereiabwässer verseuchtes Bachwasser die Ursache von Milzbranderkrankungen unter dem Vieh, zumal, wenn die Gerbereien Häute aus fremden Ländern, in denen erfahrungsgemäß Milzbrand häufig vorkommt, verarbeiten. So fielen z. B. in sechs Dörfern des Schmeietales (Regierungsbezirk Hohenzollern) unter einem Bestande von etwa jährlich 1600 Rindern innerhalb 12 Jahren 103 Tiere an Milzbrand; oberhalb dieser Dörfer liegt am selben Bach eine Stadt mit vielen Gerbereien. Als Übertragungsweg wird das Tränken des Viehes mit dem Bachwasser und die Fütterung mit dem Wiesenfutter der gelegentlich vom Bach überschwemmten Wiesen angesehen. Experimentelle Untersuchungen haben ferner gezeigt, daß auch eine Übertragung durch stechende Insekten bei Tieren möglich ist. Dadurch mag es sich vielleicht erklären, daß gelegentlich nur ein Tier in einer Herde erkrankt. Es scheint übrigens auch beim Vieh ganz leichte Milzbrandinfektionen zu geben, welche häufig unerkannt bleiben; vielleicht sind also die beobachteten Einzelerkrankungen in Herden noch seltener, als man bisher glaubt. Die Vorstellung Pasteurs, daß die Regenwürmer für die Verbreitung des Milzbrandes auf den Futterplätzen eine Rolle spielen und deshalb die Vernichtung der Regenwürmer wichtig sei, ist jetzt aufgegeben worden. Auch bei Menschen kommt die Infektion durch stechende Insekten, wenn auch nicht häufig –, vor, wie ich selbst an zwei Fällen beobachtet habe. In Dalmatien scheint diese Art der Übertragung von Milzbrand auf die Menschen (zumal im Schlafe) häufiger zu sein. Sonst aber ist der Milzbrand bei Menschen im wesentlichen eine Berufskrankheit und betrifft solche Menschen, welche der Infektion durch das kranke Tier, durch den Milzbrandkadaver oder durch milzbrandhaltige Häute, Felle, Leder, Haare ausgesetzt sind, also zumal Tierärzte, Schlächter, Abdecker und die Angehörigen der Leder-, der Bürsten- und der Roßhaarindustrie. Sichere Milzbrandinfektionen durch Verwendung von Katgut sind in den letzten Jahrzehnten nicht beobachtet. Aber auch auf Speicher- und Lagerhäusern beschäftigte Arbeiter sind schon infiziert worden. In Hamburg erkrankten 1911 15 Personen (mit 7 Todesfällen) an Milzbrand, darunter waren Verlader von russischer Gerste, von ausländischen Fellen usw. Es sind z. B. 1912 allein im Großherzogtum Baden bei dem Gewerbeaufsichtsamt 10 Fälle amtlich gemeldet worden, von denen vier in einer Roßhaarspinnerei, je zwei in einer Gerberei und einer Bürstenfabrik, je ein Fall in einer Lumpensortieranstalt und einer Metzgerei vorkamen. Dazu kamen noch drei weitere Todesfälle, bei denen der Verdacht der Milzbrandinfektion vorlag, ohne daß eine endgültige bakteriologische Diagnose möglich war. Überhaupt wird man bei ganz akut tödlichen Fällen von atypischen Lungenentzündungen und Darmerkrankungen in Milzbrandgegenden auch an Milzbrand denken müssen. Es erkrankten in Deutschland 1910 287 Personen (darunter 9 Kinder unter 14 Jahren) mit einer Letalität von 15%, 1911 276 mit einer Letalität von 14,1%, davon 19 (mit 3 Todesfällen) = 6,9% ohne ursächlichen Zusammen-

hang mit einer beruflichen Beschäftigung: etwa die Hälfte der Erkrankungen ist in landwirtschaftlichen Betrieben aufgetreten, 70 Fälle kamen in Gerbereien vor. Man rechnet, daß von den Exponierten in der Lederindustrie (mindestens 80 Tausend Beschäftigten) etwa 0,1 bis 0,2°/o erkranken. In den Roßhaarspinnereien scheint die Gefahr größer zu sein. Ob der gewerbliche Milzbrand als Unfall im Sinne des Gesetzes anzusehen ist, darüber besteht noch keine Einigung. Ein diesbezügliches Obergutachten (L. Lewin) ist in der medizinischen Klinik 1913, Nr. 9 veröffentlicht. Der Milzbrand des Menschen tritt in den meisten Fällen als Pustula maligna (Karbunkel) der Haut auf. Die Infektion erfolgt durch kleine Verletzungen, Schrunden, Risse; der Primäraffekt befindet sich fast immer an den unbedeckten Stellen der Haut, im Gesicht, Hals, an den unbedeckten Unterarmen usw. Die Inkubation betrug bei einem Laboratoriumsfall, in dem die Infektion durch Stich mit einer infizierten Spritze erfolgte, wenige Tage, aber auch Inkubationen bis zu 13 Tagen werden angegeben. An der Infektionsstelle entstehen eine oder mehrere Bläschen, die mit serösem oder blutig-serösem Inhalte gefüllt sind. In der Umgebung entsteht das sogenannte Milzbrandödem und das sogenannte Milzbranderysipel. Die Pustel selbst wird zu einem Karbunkel, der mit schwärzlicher, lederartiger Haut bedeckt ist. Das Milzbrandödem kann ungeheure Dimensionen annehmen und kann bei Lokalisierung in den Halsorganen zur Erstickung führen. Fieber fehlt häufig vollkommen. Schließt sich an die Lokalerkrankung eine allgemeine Milzbrandsepsis an, deren Nachweis auch intra vitam durch Blutkultur möglich ist, so ist die Prognose sehr schlecht. Der Tod tritt in solchen Fällen etwa am Ende der 1. Woche, häufig ohne jede Bewußtseinsstörung ein. Im allgemeinen ist der tödliche Ausgang die Ausnahme, da der lokale Milzbrand meistens spontan zur Heilung kommt. Je früher die Erkrankung erkannt wird, um so günstiger ist die Prognose, daher auch in den Gegenden, in welchen Milzbrand häufig ist, die geringste Letalität zu verzeichnen ist.

Der Lungenmilzbrand des Menschen ist eine wohl immer tödlich verlaufende Form, die durch Einatmung milzbrandsporenhaltigen Materials entsteht. Sie ist als „Hadernkrankheit" bekannt geworden und bei Lumpensortierern und Wollarbeitern beobachtet worden.

Der Darmmilzbrand entsteht durch Verschlucken milzbrandhaltigen Materiales und kommt zumal bei Arbeitern vor, die mit Milzbrandbazillen äußerlich infizierte Nahrungsmittel genießen, ist aber auch bei Milzbrandkranken beobachtet worden, welche ihre Milzbrandpusteln aussaugen oder den Primäraffekt an den Lippen haben. Die Prognose ist absolut schlecht. Der Genuß milzbrandhaltigen Fleisches oder sonstiger Nahrungsmittel (Milch, Fleischwaren usw.) gibt nur sehr selten zur Entstehung von Darmmilzbrand Veranlassung.

Die Ausscheidung der Milzbrandbazillen erfolgt beim infizierten Tiere durch den Urin, auch durch den Kot, vielleicht auch mit der Milch.

Der Milzbrandbazillus.

Die ätiologischen Studien beginnen in der Mitte des 19. Jahrhunderts, wo unabhängig voneinander Pollender und Davaine über stäbchenförmige, unbewegliche, kleine Gebilde im Blut milzbrandkranker Tiere berichteten, und Davaine übertrug die Krankheit später mit dem

stäbchenhaltigen Blute. Aber erst Robert Koch stellte in seiner klassischen Arbeit 1876 die ätiologische Bedeutung des Milzbrandbazillus, den er zuerst außerhalb des Tierkörpers reinzüchtete und dessen Entwicklung er mit bewunderungswürdiger Klarkeit darlegte, über allen Zweifel. Bald danach veröffentlichte Pasteur seine Milzbrandstudien.

Der Milzbrandbazillus ist ein unbewegliches Stäbchen von 2—5 μ Länge und etwa 1 μ Dicke. Er nimmt alle Färbungen auch die Gramfärbung gut an. Im Präparat aus Pustelinhalt oder aus Gewebssaft einer an Milzbrand eingegangenen Maus (Milzausstrich) zeigt er bei der Färbung nach Fixierung mit Alkohol eine leichte Verdickung und eine konkave Einziehung der Enden, welche C. Fränkel mit den Gelenkpfannen der Knochen verglichen hat. Bei reihenförmiger Lagerung entsteht dann häufig ein an Bambusrohr erinnerndes

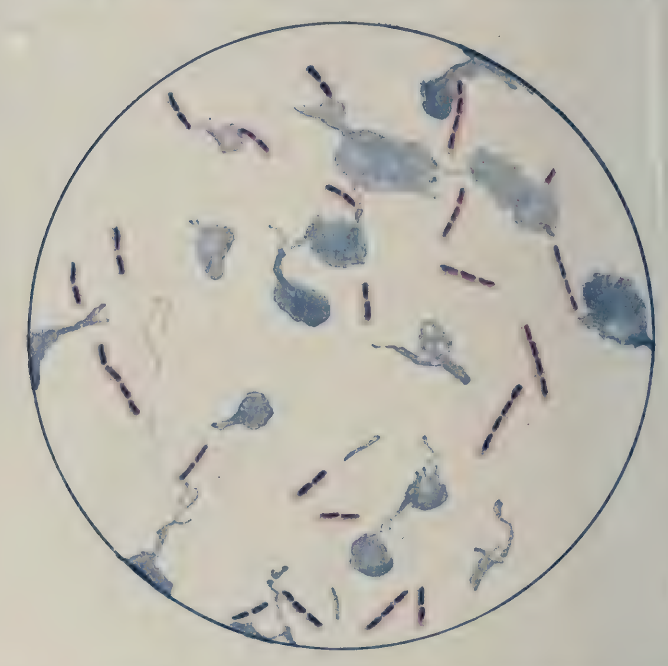


Fig. 1. Ausstrich von Milz einer an Milzbrand gestorbenen Maus. Alkoholfixierung, Loefflersches Methylenblau.

Aussehen. Schon bei der einfachen Färbung mit Löfflerschem Methylenblau sieht man, daß der Milzbrandbazillus von einer „Kapsel“ umgeben ist, die häufig auch bei dieser Färbung einen deutlich rötlichen Ton zeigt (Fig. 1). Über die vielen angegebenen besonderen Kapselfärbungen, sowie überhaupt über die vielen Spezialarbeiten über den Milzbrandbazillus orientiert am besten der Artikel Milzbrand (Sobernheim) im Handbuch Kolle-Wassermann. Hier seien nur erwähnt: Die Färbung nach Johne (Fixation in der Flamme, kurze Färbung mit 2%igem wässerigem Gentianaviolett, Abspülen und ganz kurze Behandlung mit 1—2%iger Essigsäure, Abspülen, Untersuchung in Wasser), sowie von Räbiger, Lösung von Methylviolett in 40%igem Formalin (100—150 g Formalin + 15 g Methylviolett pulv.), die nach

einigen Stunden filtriert wird. Färbung ohne Fixation 20 Sekunden lang, nach Schmidt 4—5 Minuten). Auch die Giemsafärbung eignet

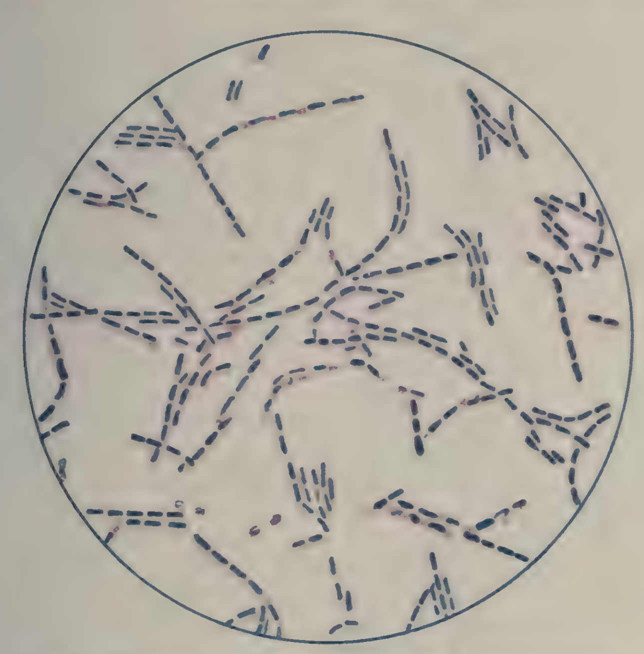


Fig. 2. Milzbrandbazillen aus Agarkultur. Sporenfärbung.

sich zur Darstellung der Kapseln. An Bazillen, welche von künstlichen Nährsubstraten stammen, läßt sich die Kapsel im allgemeinen nicht deutlich machen, und jedenfalls nur dann, wenn das Material mit Serum ausgestrichen wird. Bezüglich der Bedeutung der Kapsel nimmt man heute an, daß sie mit der Infektiosität des Milzbrandbazillus in Beziehung steht und vielleicht eine Schutzsubstanz darstellt, welche der Milzbrandbazillus unter dem Einfluß der ihn angreifenden tierischen

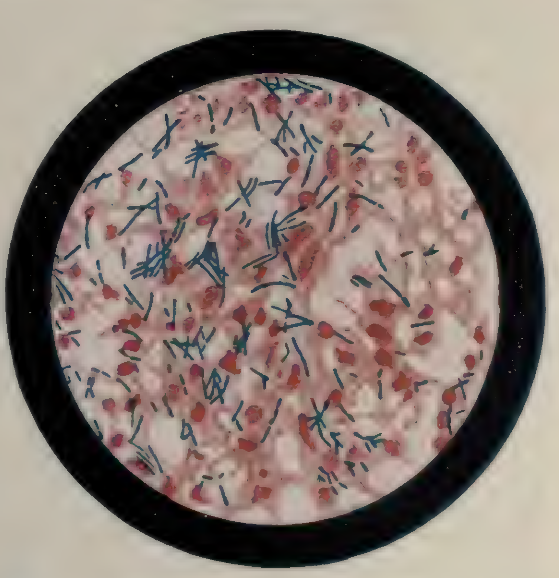


Fig. 3. Milzbrandbazillen, Milz, Meerschweinchen Schnittpräparat. Färbung nach Gram. (Gegenfärbung: Lithionkarmin.) Vergr. 750fach. Nach Sobernheim in Kolle u. Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. III.

Säfte bildet, und mit deren Hilfe er seine Existenz unter den für ihn ungünstigen Verhältnissen des Tierkörpers behauptet. Die Feinheiten der Kapselbildung und der „Gelenkbildung“ sind im Grampräparat nicht zu beobachten. Gleichwohl wird man auch ein solches zur Identifizierung machen. Im Hängetropfen aus der künstlichen Reinkultur läßt sich die Sporenbildung, von R. Koch genau beschrieben, gut beobachten. Es erscheinen im Innern der fädig angeordneten Stäbchen helle, stark lichtbrechende Körnchen, welche allmählich größer werden und schließlich zu einer Reihe von eiförmigen Sporen führen, deren Träger, die eigentlichen Bazillen, verschwinden. In alten Kulturen sieht man nur noch diese Sporen. Für die Färbung der Milzbrandspore sind fast alle Sporenfärbungen anwendbar, zumal das Kleinsche Verfahren (Fig. 2). Einfach und zweckmäßig ist die Methode von Wirtz (Fixieren mit Osmiumdämpfen, Färben mit Malachitgrün, Erhitzen bis zur Dampfbildung, Nachfärben mit verdünntem Karbolfuchsin, Sporen grün, Bazillen rot). Auch eine Methode von Waldmann (Berl. tierärztl. Wochenschr. 1911, S. 257) ist einfach und gut.

Ein Tuscheausstrich nach Gins (Zentralbl. f. Bakt., I. Abt., Orig., 1909, Bd. LII) von der Milzbrandreinkultur zeigt die Sporenbildung sehr gut, aber die Gelenkpfannenbildung ist nur gut im gefärbten Präparat aus Gewebsausstrichen zu sehen.

Zur Schnittfärbung der alkoholfixierten Gewebsstücke eignet sich gut die Gramsche Färbung mit Vorfärbung mit Pikrokarmin. (Dünne Schnitte!) Man findet die Milzbrandbazillen im Gewebe in sehr großen Mengen (s. Fig. 3).

Wachstum. Abtötung.

Der Milzbrand gedeiht auch bei Sauerstoffabschluß, aber da nur mangelhaft und ohne Sporenbildung. Bezüglich der Züchtungstemperaturen ist er wenig anspruchsvoll und wächst zwischen 15 und 43°. Bei 22° erfolgt sehr reichliche Sporenbildung. Wachstum findet auf allen gewöhnlichen Nährsubstraten, ferner im Harn, zumal in eiweißhaltigem, nur in geringem Maße in eiweißfreien Medien statt. Gut ist er auf zerdrückten, mit Wasser versetzten stärkehaltigen Samen, zumal auf Weizen, aber auch auf neutralen oder leicht alkalischen Infusen von Heu, Stroh, Kartoffeln, auf Gurkensaft usw. zu züchten. In Bouillon entsteht ein schleimiger, flockiger Bodensatz, der beim Aufschütteln die Fadenbildung erkennen läßt.

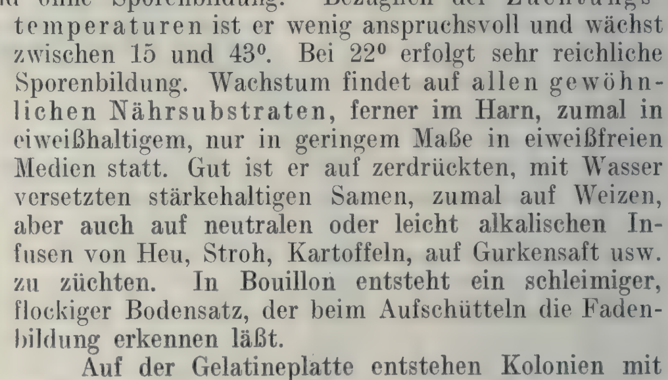




Fig. 4. Gelatinestichkultur des Milzbrandbazillus.

Auf der Gelatineplatte entstehen Kolonien mit welligem aufgelockertem Rande, in dem die fadenartige Anordnung des Milzbrandbazillus zu prächtiger Lockenbildung führt (sogenanntes Medusenhaupt). Die Gelatine wird allmählich peptonisiert, und die Gelatineplatte zeigt dann flache Dellen. Im Gelatinestich findet im Verlauf einiger Tage langsame Verflüssigung von oben her, in den tieferen Teilen des Stiches flaschenbürstenartiges Wachstum statt (Fig. 4). Auf der Oberfläche der Agarplatte zeigen die Kolonien ebenfalls die Medusenhauptform; ein Klatschpräparat, nach Gram

gefärbt, zeigt die Faden- und Lockenbildung sehr deutlich (Fig. 5). Auf Schrägagar entsteht ein reichlicher weißlicher Rasen, mit mattem Glanz und von zäher Konsistenz; ähnlich ist das Wachstum auf der präparierten Kartoffel. Milch kommt zunächst zur Gerinnung, das Gerinnsel wird allmählich peptonisiert. Der Milzbrandbazillus gehört zu den stärker reduzierenden Bakterienarten und reduziert deshalb zugesetztes Na selenosum zu metallischem Selen (rot). In flüssigen Nährböden bildet er Säure, wie durch Züchtung in Lackmusmolke leicht zu erweisen ist.

Zur Sporenbildung ist die Anwesenheit von Sauerstoff erforderlich. Daher finden sich in höheren Bouillonschichten Sporen nur spärlich, in frischen Organausstrichen niemals. Die rascheste Sporenbildung erfolgt zwischen 31 und 37°, nur ganz ausnahmsweise findet sie unterhalb 19° statt. Sobernheim gibt als optimale Temperatur 32 bis 35° an. Auf der gekochten Kartoffelscheibe und auf peptonfreiem Agar ist die Sporenbildung am reichlichsten, aber auch in Glaskörperflüssigkeit, Kammerwasser, auf Gipsstäbchen, die mit Bouillon getränkt sind, ist gute Sporenbildung erzielbar. Schlechte Sporenbildung wird in defibriniertem Blut und in flüssigem Blutserum beobachtet. Die Sporen treten nur auf dem Höhepunkte der Entwicklung und nach dessen Überschreiten auf und sind wohl als ein Zeichen der vollendeten Reife oder einer Erschöpfung durch den Reifungsprozeß aufzufassen. In jedem Milzbrandbazillus bildet sich nur eine Spore. Bei Einwirkung geeigneter Entwicklungsbedingungen entsteht (bei 35—37° innerhalb 1 Stunde, bei niedrigeren Temperaturen sehr viel langsamer) aus der Spore wieder der Milzbrandbazillus, indem die Spore verblaßt, sich streckt und aus dem einen Pol den Bazillus hervorgehen läßt. Durch Züchtung unter bestimmten, verhältnismäßig ungünstigen Bedingungen, lassen sich allmählich völlig asporogene Stämme gewinnen, welche auch unter günstigen Bedingungen nicht mehr zur Sporenbildung fähig sind. Diese Milzbrandbazillen können noch tiervirulent sein, zeigen aber fast immer Herabsetzung ihrer Virulenz und auch sonstige Degenerationszeichen.

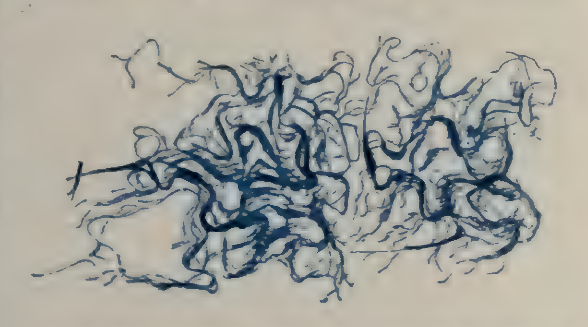


Fig. 5. Klatschpräparat (Gramfärbung) von ganz jungen Agarplattenkolonien. Vergr. etwa 50fach.

Gegenüber der Resistenz des Milzbrandbazillus, welche in keinem wesentlichen Punkte von der Resistenz der vegetativen Formen anderer Bakterienarten verschieden ist, ist die Resistenz der Milzbrandspore sehr erhöht, aber die Erhöhung der Widerstandsfähigkeit ist von der Eigenart des einzelnen Stammes und von der Art der Gewinnung des Sporenmaterials abhängig. Gegen Austrocknung sind Milzbrandsporen sehr widerstandsfähig; sie vertragen, an Seidenfäden angetrocknet, jahrelange Austrocknung. Durch trockene Hitze werden sie bei 140°

erst in 3 Stunden, durch strömenden Wasserdampf in 2—7 Minuten, in derselben Zeit durch Kochen abgetötet. Dem Sonnenlicht und dem blauvioletten Licht widerstehen die Sporen nicht erheblich länger als die Milzbrandbazillen, Röntgenstrahlen sind ohne wesentliche Wirkung.

Die chemischen Desinfektionsmittel wirken auf die Milzbrandsporen viel schwächer als auf Milzbrandbazillen: Sublimat 1°/₀₀ wirkt erst nach Stunden, Karbollösung 1%ig erst nach Tagen, Lysol 5%ig nach mehreren Stunden. Wirksam ist H_2O_2 bei genügender Wärme. Auch Kalkmilch braucht lange Zeit, gut wirksam ist Chlorkalk. Durch den Pökelprozeß werden Sporen nicht beeinflußt, während Milzbrandbazillen dadurch in einigen Wochen zugrunde gehen.

Bezüglich des Gerbereiprozesses kann als festgestellt gelten, daß die Behandlung der Felle in den Äschern nicht genügt, um die Milzbrandsporen zu vernichten. So hat denn auch Reichel (Freie Vereinigung für Mikrobiologie, Tagung Dresden 1911) an Fellen und Wollproben, welche die zweite Äscher bereits passiert hatten, lebende Milzbrandsporen nachgewiesen. Dasselbe berichten Hilgermann und Marmann (Archiv für Hygiene 1913, Bd. LXXIX, S. 188). Auch sind Milzbrandinfektionen mit solchen Fellen schon vorgekommen. Der eigentliche Gerbprozeß scheint ebenfalls die Milzbrandsporen in der üblichen Zeit und bei der üblichen Konzentration der Mittel nicht mit Sicherheit zu vernichten, aber da der Gerbprozeß nur noch die Lederhaut betrifft, von der bereits alle diejenigen Teile, welche eigentliche Träger der Milzbrandsporen sind, entfernt sind, so ist die Gefahr des eigentlichen Gerbprozesses bezüglich Milzbrandübertragung viel geringer.

Was die bisher angegebenen Desinfektionsverfahren für rohe Häute betrifft (Vakuum-, Formalin-, Dampfdesinfektion (s. z. B. Gins, Desinfektion, Bd. III, S. 405), das Verfahren von Seymour-Jones: Ameisensäure und Sublimat; das Verfahren von Schattenfroh: Salzsäure und Kochsalz, so sind sie teils unzureichend, teils nicht ohne schädlichen Einfluß auf die Verarbeitung (s. z. B. Hilgermann und Marmann, l. c.). Übrigens ist auch das von Becker empfohlene Senföl unzureichend. Am aussichtsreichsten erscheint bisher das Schattenfrohsche Verfahren.

Immunität.

Die natürliche Empfänglichkeit der Tierarten und auch der Rassen für den Milzbrandbazillus ist sehr verschieden. Während weiße Mäuse und Meerschweinchen auf die kleinste Menge Milzbrandbazillen mit Krankheit und Tod reagieren, sind Hunde (und wohl auch der Mensch) wenig, Geflügel und Kaltblüter fast gar nicht empfänglich. Auch unter den empfindlichen Schafen gibt es Rassen, die wenig empfänglich sind.

Außer dieser natürlichen Immunität scheint eine erworbene, wenn auch kurz dauernde, nach Überstehen einer Spontanerkrankung einzutreten. Künstlich läßt sich auf aktivem und passivem Wege eine Immunität hervorrufen. Die aktive Immunisierung wurde zuerst erfolgreich durch Pasteur 1881 mittels abgeschwächter, lebender Kulturen angewendet. Pasteur züchtete virulente Kulturen längere Zeit bei Temperaturen über 40° und erreichte so zwei Stufen der Virulenzabschwächung: Das I. Vakzin, das nur noch weiße Mäuse mit

Sicherheit tötete, und das II. Vakzin, das auch noch für Meerschweine, aber nicht mehr für Kaninchen tödlich war. Größere Tiere, mit beiden Vakzins behandelt und dann mit virulentem Milzbrandbazillus subkutan oder per os infiziert, widerstanden der Infektion fast immer, während die Kontrollen ausnahmslos erlagen. An kleinen Versuchstieren fielen dieselben Versuche viel ungünstiger aus. Bei den in ausordentlich großem Umfange seit Jahrzehnten in der Praxis ausgeführten Vakzinationen nach Pasteur hat sich herausgestellt, daß ein geringer Teil der Tiere (etwa 1—5%) bereits der Vorbehandlung erliegt, daß aber die Überlebenden eine starke Immunität gegen die Ansteckung zeigen und zwar scheint der Schutz 1 Jahr zu dauern. Die Vakzination erfolgt mit Bouillonkulturen der beiden Vakzins in etwa 14tägigem Intervall, beim Rinde wird etwa 0,25 ccm in die vordere Rückenhaut, beim Schaf die Hälfte in die Innenfläche der Oberschenkel eingespritzt. Außer den Pasteurschen Vakzins existieren noch eine Reihe ähnlicher Vakzinpräparate, über die auch schon ausgedehnte Erfahrungen vorliegen: diese Modifikationen sollen teils die zweimalige Vakzination Pasteurs durch eine einmalige ersetzen; teils sollen sie das Vakzin haltbarer machen und damit eine Versendung nach entfernteren Ländern besser ermöglichen.

Eine Immunisierung mit kleinsten Mengen ($^1/_{1000}$ Öse) vollvirulenter Kultur ist nach Sobernheim bei Rindern möglich, aber natürlich für praktische Zwecke ohne Bedeutung.

Die sehr zahlreichen Versuche, eine Milzbrandimmunisierung mit abgetöteten Kulturen oder mit Kulturfiltraten zu erzielen, sind als unbefriedigend zu bezeichnen. Nur auf dem von Bail angegebenen Wege der Immunisierung mittels Milzbrandaggressin gelingt eine Immunisierung ohne lebende Milzbrandbazillen. Als Aggessin (s. auch S. 136 ff.) bezeichnet Bail die auf besondere Weise keimfrei gemachte Ödemflüssigkeit oder das auf dieselbe Weise präparierte Peritonealexsudat der an Milzbrand eingegangenen Versuchstiere. Etwa 10 Tage nach subkutaner Einspritzung dieses Aggressins, das keine Giftwirkung zeigt, ist eine Immunität bei den Tieren festzustellen.

Im Serum der von Natur immunen Tiere lassen sich wirksame Schutzstoffe nicht nachweisen, aber das Serum von künstlich hoch immunisierten Tieren gewährt, wie durch Sclavo und Marchoux zuerst nachgewiesen wurde, anderen Tieren einen deutlichen Impfschutz. Die Vorbehandlung der Serumspender muß mit sehr großen Dosen vollvirulenter Kulturen geschehen. Die Wirkung des Serums ist übrigens eine ungleichmäßige. Sobernheim hat zuerst gezeigt, daß man auch Schafen durch Einverleibung von hochwertigem Serum einen Schutz gegen gleichzeitige Impfung mit Milzbrandbazillen verleihen kann, und auch heilende Wirkung läßt das hochwertige Milzbrandserum erkennen, so daß es außer für Veterinärzwecke auch für die Heilung des Menschen angewendet wurde. Über den Erfolg läßt sich auch heute, trotzdem die Serumbehandlung, namentlich seitens italienischer Forscher, schon häufig angewendet worden ist, noch nicht endgültig urteilen. Aber es erscheint beachtenswert, daß selbst prognostisch ungünstige Fälle (bereits bestehende Milzbrandsepsis) nach großen Serumgaben (10—20 ccm intramuskulär oder intravenös, nach Bedarf wiederholt) zur Heilung gekommen sind. Bei Darm- und Lungenmilzbrand wird die schlechte Prognose nicht verbessert. Neuerdings

ist die Kombination von Milzbrandseruminjektion und Salvarsandarreichung besonders empfohlen worden (Bierbaum).

Die aktiv-passive Immunisierung (Vakzination und gleichzeitige Verabreichung von Serum) ist als Schutzimpfung besonders von Sobernheim erprobt und empfohlen worden; er benutzt dabei ein hochwertiges möglichst von derselben Tierart gewonnenes Immunserum, von dem einige Kubikzentimeter verabreicht werden, indem an einer anderen Hautstelle eine Abschwemmung einer in ihrer Virulenz herabgesetzten Kultur injiziert wird. Der Impfverlust soll sehr gering sein, die Dauer des Impfschutzes wird auf mindestens 1 Jahr angegeben. Auch für diese kombinierte Immunisierung liegen schon ausgedehnte praktische Erfahrungen vor.

Die sonst im Serum immunisierter Tiere nachweisbaren Immunstoffe sind nach der Immunisierung mit Milzbrandbazillen entweder überhaupt nicht oder nicht in höherem Maße als bei normalen Tieren nachweisbar. Agglutination mit Milzbrandserum wird zwar beobachtet, ist aber sehr unregelmäßig; bakteriolytische Antikörper sind weder im Reagenzglasversuch noch im Pfeifferschen Versuch in vermehrter Menge auffindbar, das gleiche gilt für die bakteriotropen Substanzen.

Nach Bail ist die Wirkung des Milzbrandserums als antiaggressive aufzufassen, derart, daß das Milzbrandserum diejenige Substanz, welche der Milzbrandbazillus im Tierkörper sofort und dauernd bildet und mittels der es ihm möglich ist, den normalen Abwehrkräften des Makroorganismus zu widerstehen, neutralisiert und unwirksam macht. Der seiner Schutzkräfte beraubte Milzbrandbazillus fällt dann der Vernichtung durch die normalen Abwehrkräfte des Organismus, als welche hauptsächlich die aus den Leukozyten austretenden bakteriziden Stoffe anzusehen sind, zum Opfer; das dauert freilich ziemlich lange, so daß selbst in hoch immunen Tieren noch nach vielen Tagen Milzbrandbazillen im Blute kreisen können, ohne freilich dem Träger zu schaden. Über antitoxische Stoffe des Milzbrandserums ist nichts bekannt, da ein Toxin des Milzbrandbazillus niemals nachgewiesen wurde. Inwieweit die Kapselbildung des Milzbrandbazillus, welche im normalen Tier stets auftritt, im Immuntier aber häufig fehlt, mit der Wirkung des Serums auf den Milzbrandbazillus zusammenhängt, ist noch unentschieden.

Komplementbindende Substanzen sind im Milzbrandserum nur gelegentlich gefunden, präzipitierende Substanzen zuerst von Bail festgestellt worden. Durch Ascoli und seine Mitarbeiter sind die Präzipitationsvorgänge genauer studiert worden; es hat sich dabei herausgestellt, daß nur wenige, auf besondere Art hergestellte Milzbrandsera (zumal vom Esel) starke Präzipitationswirkung haben, ohne daß übrigens ein direkter Zusammenhang mit der Heilkraft der Sera bestünde. Die Präzipitation wird neuerdings zu diagnostischen Zwecken verwendet, da sich herausgestellt hat, daß die Organe der an Milzbrand gefallenen Tiere auch in verfaultem Zustande noch gut zur Präzipitationsdiagnose verwertbar sind. Vorläufig wird die Präzipitationsdiagnose, für welche geeignete Sera bereits im Handel sind, nur zur Unterstützung der Diagnose in Betracht kommen.

Therapie.

Die Therapie des menschlichen Hautmilzbrandes zerfällt in zwei Teile: in die lokale und in die allgemeine Behandlung. Kommt der

Patient in den allerersten Tagen zur Behandlung, so wird die Lokalbehandlung im Vordergrund stehen. Noch immer stehen sich da die Anschauungen der operativen und konservativen Lokalbehandlung entgegen. Manche Operateure geben immer noch an, daß eine vollständige operative Beseitigung, welche wirklich alles Krankhafte entfernt, nützt und nichts schadet. Die Mehrzahl der Sachverständigen schließt sich aber heute der konservativen Lokalbehandlung an, die am strengsten und erfolgreichsten wohl von Rebentisch, Offenbach a. M. durchgeführt wird. Sie besteht in absolutester Ruhigstellung des befallenen Körperteiles durch entsprechende Verbände derart, daß z. B. bei Gesichtsmilzbrand nur Ernährung durch Röhrchen stattfindet. Der Primäraffekt selbst wird nur mit Quecksilbersalbe vorsichtig bestrichen, im übrigen wird völlige Bettruhe, vorsichtige aber reichliche Ernährung, Alkohol bzw. ein anderes Reizmittel angewendet. Je früher die Behandlung beginnt, um so günstiger ist die Aussicht; die Letalität betrug bei Kranken, die innerhalb 48 Stunden in Behandlung kamen, Null und im ganzen bei 88 Fällen 5—6%.

Graue Salbe wird auch von anderer Seite für den Lokalaffekt vielfach angewendet, auch Jodtinkturpinselung; bei schweren Fällen zirkuläre Einspritzung von Jodtinktur. Die Kauterisation kommt nur noch selten zur Verwendung; bei Milzbrand der Augenlider werden Entspannungsschnitte empfohlen, da sonst durch die pralle Spannung leicht Nekrose der Lider eintritt.

Zur Verhütung der Allgemeininfektion wird von Manchen Seruminspritzung empfohlen. Bei bestehender Milzbrandsepsis wird Pyozyanase (20—40 ccm subkutan oder intravenös, eventuell wiederholt) oder das Fortineausche Präparat: Pyocyanéine, ferner Kollargol, intravenöse Formalininjektion (bisher augenscheinlich am Menschen nicht versucht) empfohlen. Von besonderer Bedeutung scheint das Salvarsan, sowohl nach Tierversuchen wie nach einigen Erfahrungen am Menschen, zu sein. Es werden 0,3—0,6 ccm intravenös injiziert. Nach den Tierversuchen scheint die Kombination von Salvarsan und Milzbrandserumeinspritzungen besonders wirksam zu sein.

Von allen Seiten wird die Wichtigkeit der Herzmittel und des Alkohols betont.

Ob die schlechte Prognose des Lungenmilzbrandes und des Darmmilzbrandes durch Salvarsan oder Salvarsan + Serum verbessert wird, ist unbekannt.

Bakteriologische Diagnose.

Die Entnahme von Material beim Hautmilzbrand des Menschen erfolgt am besten mit sterilen Kapillaren, mit denen die Bläschen in der Peripherie der Pustel angestochen werden oder mit denen freies Sekret aufgesaugt wird; auch die Entnahme mit der Öse aus der Pustel selbst kann in Betracht kommen. Jedenfalls ist es im Interesse des Patienten nicht angezeigt, Manipulationen vorzunehmen, welche Blutungen verursachen. Der Inhalt der Kapillaren wird im Laboratorium teils zu Präparaten, teils zu Züchtungen, teils im direkten Mausversuch verarbeitet. Für die Züchtung genügt meistens das Ausblasen des Kapillarinhaltes auf Schrägagar und in Bouillon. Die Originalpräparate werden mit Loefflerschem Methylenblau und nach Gram gefärbt. Die Milz der an der Impfung eingehenden Maus ist mikroskopisch und

kulturell zu verarbeiten. Zur Diagnose ist natürlich die Reinkultur erforderlich, welche deshalb häufig eine Reinzüchtung der aus dem Pustelinhalt direkt gewonnenen Kulturen nötig macht. Die Reinkultur erfordert dann den Mausversuch.

Die bakteriologische Diagnose gilt als gesichert, wenn die Reinkultur morphologisch (typisch geformte, grampositive, unbewegliche Bazillen mit Sporen), kulturell (Kolonieform, Aussehen der Bouillonkultur und des Gelatinestiches) und im Tierversuch typisch ist.

Über die Einsendung und die Untersuchung von Milzbrandmaterial aus Tierkadavern bestehen in Preußen seit 12. April 1912 folgende amtlichen Vorschriften. Es sind einzusenden: drei lufttrockene, ungefärbte, nicht erwärmte Deckglasausstrichpräparate, die von gefallenen Tieren aus dem Blute einer Ohr- oder Halsvene, von notgeschlachteten Tieren aus den veränderten Teilen der Milzpulpa hergestellt sind, eine dicke Schicht aus einer Ohr- oder Halsvene frisch entnommenen Blutes oder (bei notgeschlachteten Tieren) von Milzbrei, aufgetragen auf drei Stückchen neuen sauberen Filtrierpapiers (von etwa 10 qcm Größe).

Diese Untersuchungsproben sind zunächst in sauberes Filtrierpapier und sodann in Pergamentpapier einzuschlagen und mit Aufschriften zu versehen.

Die Nachprüfung in den Untersuchungsstellen hat zu erfolgen durch eine mikroskopische Untersuchung, durch Anlegung von Kulturen und durch Impfung von Mäusen.

Die mikroskopische Untersuchung erstreckt sich auf die eingesandten Deckglasausstriche und auf mindestens ein aus dem Venenblut oder Milzbrei angefertigten Präparat. Die Färbung hat nach einer der Methoden zu geschehen, die zur Darstellung der Milzbrandkapseln geeignet sind. Bei dieser Untersuchung ist besonders auf das Vorhandensein von Milzbrandbazillenresten (leeren Kapseln) zu achten. Zur Erkennung solcher Kapseln empfiehlt sich die Verwendung von Azurfarbstoffen aus Methylenblau.

Zur Anlegung von Kulturen werden die eingesandten Proben verwendet. Ein doppeltlinsengroßes Teilchen des trockenen Materials wird mit steriler Flüssigkeit erweicht und zur Herstellung von drei Agarplattenkulturen in Petrischen Doppelschalen benutzt. Die Plattenkulturen werden 24 Stunden bei Brutwärme gehalten und hierauf bei 40facher Vergrößerung auf Milzbrandkolonien untersucht. Werden hierbei Milzbrandbazillen nicht festgestellt, so sind neue Kulturen — nötigenfalls nach Erhitzung des zu verwendenden Materials — anzulegen und in derselben Weise zu untersuchen.

Die Impfung wird subkutan ausgeführt. Zur Impfung sind zwei weiße oder graue Mäuse zu verwenden. Jede von ihnen erhält eine Platinöse des mit sterilem Wasser aufgeweichten Materials. Sterben Mäuse, so sind sie durch Ausstrich und Kultur auf Milzbrand zu untersuchen. Finden sich in den Eingeweiden keine Milzbrandbazillen, so ist die Impfstelle zu untersuchen. Ist fauliges Material zur Impfung verwendet worden, so empfiehlt es sich, schon etwa 12 Stunden nach der Impfung am lebenden Tiere eine Untersuchung der Impfstelle auf Milzbrandbazillen vorzunehmen."

Der Nachweis von Milzbrandsporen auf Borsten, Fellen, Lumpen usw. ist wegen der zahlreichen Begleitbakterien unsicher, ist aber viel-

fach gelungen. Gruber empfiehlt $^1/_4$—$^1/_2$stündige Erwärmung auf 60—70°; auch vorherige streng anaerobe Kultivierung, welche das Auskeimen der anaeroben Sporenträger bewirken soll, und spätere Erhitzung auf 60—70° ist angewendet worden. Auch die Gipsstäbchenmethode ist mit Vorteil verwendet worden.

Prophylaxe.

Prophylaktische Maßnahmen sind durch die Ausführungsbestimmungen zum Reichsviehseuchengesetz vom 25. Dezember 1911 für die Behandlung der tierischen Milzbranderkrankung, der Tierkadaver usw. und ferner durch die Unfallverhütungsvorschriften der Lederindustrieberufsgenossenschaft vom 1. Oktober 1910 für diese und verwandte Industrien angeordnet. Die letzteren Vorschriften betreffen die Lagerräume der Felle, das Tragen von Schutzkitteln und Schutzkappen beim Transport der Felle, die Reinigung der Arbeiter vor Genuß von Speisen, beim Verlassen der Arbeitsräume usw.

Seit 1. Januar 1910 wird entsprechend einem Bundesratsbeschluß der Milzbrand unter die gemeingefährlichen Erkrankungen (Reichsseuchengesetz 1900 [s. S. 303 ff.]) gerechnet; es besteht deshalb für alle Erkrankungen und Todesfälle an Milzbrand, sowie für alle Erkrankungen und Todesfälle, welche den Verdacht dieser Krankheit erwecken, die Meldepflicht.

Das Merkblatt der Lederindustrieberufsgenossenschaft beginnt folgendermaßen:

Arbeiter, achtet auf jedes Bläschen, das sich an unbedeckter Körperstelle, im Nacken, Hals, im Gesicht, an Armen oder Händen, unter Rötung der Umgebung entwickelt und Jucken verursacht!

Kratzt das Bläschen niemals auf, drückt es nicht auf, sondern denkt daran, daß das Bläschen die erste Erscheinung von

Milzbrand

sein kann.

Fragt Euren Werkmeister und geht bei Verdacht auf Milzbrand sofort in das Krankenhaus und teilt dem untersuchenden Arzt mit, daß ihr Gerbereiarbeiter seid.

Sofortige Behandlung im Krankenhaus bringt den Milzbrandkarbunkel mit großer Sicherheit zur völligen Heilung, aber je mehr Zeit bis zur Behandlung ungenutzt verstreicht, um so größer wird die Lebensgefahr, es handelt sich hier um Stunden!

Literatur.

Sobernheim, G., Artikel „Milzbrand“ in Handb. d. pathogenen Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann, 2. Aufl., Bd. III, S. 699.
Koch, Robert, Mitteilungen a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt 1881, Bd. I.
Pasteur, Bull. de l'acad., de méd. 1880.
Pasteur, Chamberland u. Roux, Compt. rend. de l'acad. 1881, Tome XCII.
Sobernheim, G., Zeitschr. f. Hyg. 1897, Bd. XXIV, S. 301.
Ders., Zeitschr. f. Infektionskrankh. usw. d. Haustiere 1906, Bd. I.
Ascoli u. Valenti, Zeitschr. f. Infektionskrankh. 1910, Bd. VII, S. 375.
Schütz u. Pfeiler, Arch. f. Tierheilk. 1912, Bd. XXXVIII, S. 207.

Tuberkulose.

Von

Professor **H. Kossel**,

Heidelberg.

Mit 2 Tafeln und 2 Figuren im Text.

Die Tuberkulose fordert in Deutschland mehr Opfer als die gefürchtetsten übrigen Infektionskrankheiten zusammen. Etwa 100 000 Menschen erliegen ihr alljährlich (im Jahre 1912: 100 303). Ihre Bedeutung als Todesursache ist um so größer, als sie gerade im erwerbsfähigen Alter die Menschen dahinrafft. Ein Drittel aller in Deutschland im Alter von 15—60 Jahren sterbenden Personen ist an der Tuberkulose zugrunde gegangen.

Ihre Verbreitung in den einzelnen Bundesstaaten und Landesteilen ist nicht die gleiche. Während z. B. im Jahre 1912 in Preußen von 10000 Lebenden 14,6 an Tuberkulose starben, erlagen ihr in Bayern 19,3, in Sachsen 13,9, in Baden 19,3. In ganz Deutschland betrug die Sterbeziffer 15,3 auf 10000 Lebende aller Altersklassen. Im industriereichen Rheinland waren etwa 11% sämtlicher Todesfälle durch Tuberkulose bedingt, in Ostpreußen dagegen nur etwa 6%.

Da jahrelanges Siechtum dem Tode an Tuberkulose vorauszugehen pflegt, so ist die Zahl der Kranken auf mehrere Hunderttausend zu veranschlagen.

Ähnliche Verheerungen richtet die Krankheit in anderen Ländern an; unter den europäischen Staaten verzeichnen u. a. Rußland, Frankreich und Österreich-Ungarn höhere Sterbeziffern an Tuberkulose als Deutschland.

Ob die Tuberkulose in früheren Zeiten die gleiche Bedeutung als Todesursache gehabt hat wie heute, läßt sich schwer beurteilen. Daß sie schon bei den Völkern des Altertums vorkam, bezeugen der Befund von Wirbelkaries an ägyptischen Mumien sowie die Beschreibungen der medizinischen Schriftsteller der Griechen und Römer. Schon frühzeitig scheint man die Schwindsucht als übertragbare Krankheit aufgefaßt zu haben; später sprach man von einem Kontagium, als dessen Träger bereits im 17. Jahrhundert der Auswurf bezeichnet wurde.

Klencke (1843) war der erste Forscher, dem es gelang, durch Einbringen von miliaren und infiltrierten Tuberkeln aus dem mensch-

lichen Körper in die Halsvene von Kaninchen tuberkulöse Herde hervorzurufen. Seine Versuche blieben jedoch unbeachtet und erst durch die zielbewußten und gründlichen Untersuchungen Villemins (1865) wurde die Übertragbarkeit der Tuberkulose auf Versuchstiere, z. B. Kaninchen und Meerschweinchen, einwandfrei erwiesen. Villemin zog auch die bei den Rindern weit verbreitete Perlsucht, die man als eine der Syphilis ähnliche Dyskrasie aufgefaßt und daher als Morbus gallicus boum bezeichnet hatte, in den Bereich seiner Untersuchungen. Durch Perlknötchen vom Rinde vermochte er sogar mit größerer Sicherheit die Kaninchen tuberkulös zu machen als mit tuberkulösen Stoffen aus dem menschlichen Körper. Villemin nahm auf Grund seiner Versuche ein spezifisches Virus als Ursache der Tuberkulose an, das von außen in den menschlichen Körper eindringt und in dem Auswurf Schwindsüchtiger enthalten ist.

So überzeugend die Versuchsergebnisse Villemins waren, so fehlte es doch nicht an abweichenden Deutungen und heftiger Gegnerschaft. Erst allmählich brach sich in weiteren Kreisen der Ärzte die Auffassung Bahn, daß die Tuberkulose eine übertragbare Infektionskrankheit sei, als durch die Versuche von Klebs, Chauveau, Tappeiner, Cohnheim, Salomonsen u. a. die Feststellungen Villemins bestätigt und erweitert wurden. An Stelle der anatomischen Definition Virchows, der den eigentlichen Tuberkel scharf von den in Verkäsung ausgehenden entzündlichen und hyperplastischen Vorgängen trennen wollte, trat allmählich die ätiologische Auffassung, die in dem Satze Cohnheims gipfelte: „Zur Tuberkulose gehört alles, durch dessen Übertragung auf Versuchstiere Tuberkulose hervorgerufen wird und nichts, dessen Übertragung unwirksam ist.“

Der Ansteckungsstoff selbst entzog sich zunächst dem Nachweis; die für das Auffinden pathogener Bakterien damals geübten Methoden versagten bei der Tuberkulose. Erst durch Anwendung eigener, neuer Untersuchungsmethoden gelang es R. Koch, in den tuberkulösen Veränderungen eigentümliche Bakterien durch Färbung nachzuweisen, sie auf künstlichen Nährböden zu züchten und durch Übertragung der Kulturen auf empfängliche Tiere wiederum Tuberkulose zu erzeugen. **Die hochbedeutsame Entdeckung des Tuberkelbazillus, über die Koch am 24. März 1882 zum erstenmal in der Öffentlichkeit berichtete, eröffnete der Forschung neue Wege, sicherte die Erkennung der Krankheit und lieferte Handhaben zu ihrer Bekämpfung.**

Während Koch ursprünglich von einem Tuberkelbazillus sprach, der die Tuberkulose bei Menschen und Haustieren, einschließlich des Geflügels, hervorrufen sollte, wurde 1889 von Rivolta und Maffucci auf besondere Eigenschaften der Bazillen der Geflügeltuberkulose hingewiesen, die bald auch Koch veranlaßten, den Erreger der Geflügeltuberkulose von den Bazillen der Säugetiertuberkulose zu trennen. 1898 veröffentlichte der amerikanische Forscher Th. Smith Untersuchungen, die ihn überzeugt hatten, daß auch die Säugetiertuberkulosebazillen nicht einheitlich sind, sondern daß die Tuberkelbazillen im Auswurf bei der menschlichen Schwindsucht andere morphologische und pathogene Eigenschaften besitzen als die Bazillen der Rinderperlsucht. R. Koch lenkte 1901 die allgemeine Aufmerksamkeit auf die Unterschiede im pathogenen Verhalten der menschlichen Tuberkelbazillen und der Perlsuchtbazillen, nachdem er mit Schütz ausgedehnte Versuche in dieser Richtung an größeren Tieren angestellt hatte. Man unterscheidet heute mehrere Varietäten oder Typen der Tuberkel-

bazillen, die meist als „Typus humanus", „Typus bovinus" und „Typus gallinaceus" bezeichnet werden.

Morphologie.

Die Tuberkelbazillen sind unbewegliche, feine Stäbchen, deren Länge nach R. Koch etwa ein Viertel bis die Hälfte vom Durchmesser eines roten Blutkörperchens (1,5—3,5 μ) beträgt und die meist nicht völlig gerade sind, sondern Knickungen, Biegungen oder Krümmungen aufweisen. In lebendem Zustand untersucht, zeigen sie vielfach helle Lücken im Protoplasma, die jedoch nicht als Sporen aufzufassen sind.

Im Gegensatz zu anderen Bakterien nehmen die Tuberkelbazillen die gebräuchlichen Anilinfarben aus wässerigen Lösungen nur schwer auf. R. Koch gelang ihre Färbung erst, als er Ausstrichpräparate oder Schnitte 20—24 Stunden mit alkalischem Methylenblau behandelte und darauf eine konzentrierte wässerige Vesuvinlösung einwirken ließ. Nunmehr sah er in den tuberkulösen Herden blaugefärbte Stäbchen liegen, während die Gewebsbestandteile die braune Vesuvinfarbe angenommen hatten. Diese Eigentümlichkeit der Tuberkelbazillen, den Farbstoff schwer eindringen zu lassen, ihn aber dann auch um so fester zu halten, bietet die Handhabe zu seinem Nachweis durch spezifische Färbeverfahren (s. S. 348).

Bald nach der Kochschen Entdeckung zeigte P. Ehrlich, daß eine Anilinwasser-Methylviolett- oder -Fuchsinlösung Vorzüge vor der durch Zusatz von Kalilauge alkalisch gemachten Methylenblaulösung besitzt und daß damit gefärbte Tuberkelbazillen selbst durch starke Salpetersäurelösungen und durch Alkohol (R. Koch) nicht entfärbt werden. Man bezeichnet die Tuberkelbazillen daher als säurealkoholfest, und benutzt diese Eigenschaft, um sie von anderen Bakterien zu unterscheiden. Später hat Gasis gezeigt, daß sie auch der Entfärbung mit Alkalien widerstehen, also „alkalifest" sind. Nach der Gramschen Färbung sind sie ebenfalls darstellbar, d. h. sie gehören zu den grampositiven Bakterien.

Die Tuberkelbazillen sind nicht die einzigen säurealkoholfesten Bakterien. Außer dem Leprabazillus kommt diese Eigentümlichkeit auch saprophytisch lebenden Keimen zu, z. B. dem auf Thimotheegras wuchernden Bacillus phlei (Möller), den von Petri, L. Rabinowitsch u. A. in Milch und Butter gefundenen Bazillen (Bacterium lacticola). Ferner sind solche Bakterien im Kuhmist, auch in den Organen von Rindern und Schweinen (Möller), im Schlamm von Aquarien (Weber und Bofinger), im schleimigen Überzug von Wasserleitungshähnen, im Bodensatz von Flaschen mit destilliertem Wasser (Brem u. a.) nachgewiesen. Sie teilen mit den Tuberkelbazillen die Alkalifestigkeit und Färbbarkeit nach Gram.

Hierher gehören auch die Erreger der sogenannten Kaltblütertuberkulose. Unter diesem Namen werden zusammengefaßt Erkrankungen, die bei Schildkröten, Fröschen, Schlangen und Fischen spontan auftreten und durch eine Ähnlichkeit mit der Tuberkulose der Warmblüter im makroskopischen Aussehen und bis zu einem gewissen Grade auch im mikroskopischen Bilde ausgezeichnet sind. Die Erreger haben mit den echten Tuberkelbazillen nur das Verhalten gegenüber Farbstoffen gemein.

Ein Teil der als Saprophyten lebenden säurefesten Bakterien ist nur säurefest, nicht aber alkoholfest.

Je nach dem Material, das der Färbung unterworfen wird, und je nach dem Verfahren, das benutzt wird, bieten die Tuberkelbazillen ein verschiedenes Bild dar.

In einem Sputumpräparat, das in der üblichen Weise nach Ziehl-Neelsen (s. S. 348) gefärbt ist, erkennt man die Tuberkelbazillen al

erade oder leicht gebogene Stäbchen von verschiedener Länge, einzeln der in Gruppen liegend (s. Tafel I, Fig. 1). In den größeren Haufen ind die einzelnen Bazillen parallel zueinander gelagert und wie durch eine Kittsubstanz (R. Koch) eng miteinander verbunden. In manchen Auswurfroben, besonders solchen, die reich an Tuberkelbazillen sind, kommen Haufen allerkleinster Stäbchen vor, die von C. Spengler als Splitter beeichnet worden sind. Nicht alle Teile der Bakterienzelle nehmen den Farbstoff gleichmäßig stark auf; oft sieht man heller oder gar nicht gefärbte Lücken in der Mitte oder an mehreren Stellen des Stäbchens, die n diesem Falle ein zerbröckeltes Aussehen bieten. Oft liegen in der Mitte der an den Enden der leuchtend roten Stäbchen dunkler, fast schwarzot gefärbte Körner, die ihre Farbe auch festhalten, wenn man die mit nilinwasserfuchsin vorgefärbten Stäbchen mit Methylenblau intensiv achfärbt, so daß der größere Teil der Bakterienzelle die blaue Farbe animmt (Babes, Czaplewski). Ein körniges, zerbröckeltes Aussehen gevinnen die Bazillen auch bei der Färbung nach Gram und der modifizierten Grammethode Muchs; nach diesem Verfahren sind sie als Reihen rundcher Körner oder als Doppel- oder Einzelkörner (granuläre Form Muchs) arstellbar. Färbt man nach Weiß in einer Mischung von Karboluchsin und Karbolmethylviolett und behandelt die Präparate mit Lugolscher Lösung usw. nach der modifizierten Grammethode Muchs s. S. 349), so sieht man einzelne schwarzviolette Körner in dem rot efärbten Bakterienleib liegen, entweder in der Mitte oder an den Enden der unregelmäßig durch die Zelle verteilt.

Diese Körnerbildungen verdanken ihre Entstehung der eigenrtigen, durch die Lipoide bedingten physikalischen und chemischen Beschaffenheit der Tuberkelbazillenzelle. Um Dauerformen, entsprechend en Sporen anderer Bakterien, handelt es sich nicht, denn es fehlt nen die diesen zukommende Widerstandsfähigkeit gegen Hitze.

In Ausstrichpräparaten von tuberkulösen Herden in den Organen ieten die Tuberkelbazillen im wesentlichen das gleiche Bild. Anordnung u größeren „zopfartigen" Verbänden (Tafel I, Fig. 2) werden bebachtet, wenn die Keime, z. B. auf der Oberfläche der geschwürig vernderten Schleimhaut des Urogenitalapparats, ähnlich wie auf einem ünstlichen Nährboden, unbeeinflußt durch die Abwehrkräfte des Körpers wuchern können. In den käsigen Bröckeln, die der Wand von Lungenhöhlen auflagern, sind die Tuberkelbazillen in ungeheuren Mengen achweisbar und zeigen hier meist in ausgesprochener Weise das Bild ines körnigen Zerfalls.

Von dem gewöhnlichen Aussehen abweichende Formen, d. h. Knospen oder Verzweigungen ähnliche Auswüchse, zeigen die Tuerkelbazillen gelegentlich in alten Kulturen namentlich des Typus allinaceus. Ferner kommen Bildung längerer Fäden und kolbige Anchwellungen an den Enden vor. Bei allen diesen abnormen Gebilden andelt es sich um teratologische Formen, Involutions- und Degenerationsformen. Ganz eigentümlich sind strahlenpilzähnliche Gebilde in den inneren Organen von Kaninchen, die nach Babes und Levaditi, sowie Friedrich erzeugt werden können, wenn man humane Tuberkelbazillen in größeren Mengen unter die Dura mater oder in das Herz einspritzt. Die am Rande größerer Bazillenbröckel liegenden Stäbchen schwellen an ihrem Ende keulenförmig an und ähneln so den

entsprechenden Bildungen in Aktinomyzesherden. Diese Formveränderungen entstehen auch nach Einspritzung saprophytischer säurealkoholfester Bakterien (Lubarsch) und sogar nach intravenöser Einverleibung abgetöteter boviner Tuberkelbazillen (Eastwood).

Es handelt sich daher nicht um besondere Wuchsformen, sondern um Involutionsformen. Deshalb liegt auch kein Grund vor, die Tuberkelbazillen wegen dieser Bildungen von den übrigen Bakterien zu trennen und sie in eine den Pilzen näherstehende Gruppe als „Mykobakterien" einzureihen.

Kulturelles Verhalten.

Bei der Züchtung der Tuberkelbazillen ist zu beachten, daß sie sauerstoffliebend sind und bei Bruttemperatur von etwa 37—38° am besten gedeihen. Aus ersterem Grunde vermehren sie sich nur an der Oberfläche der festen Nährböden; daher ist das ursprüngliche Plattenverfahren zu ihrer Isolierung ungeeignet. Ferner wachsen sie sehr langsam und erliegen deshalb leicht der Konkurrenz schnell wuchernder Keime. Bei Zimmertemperatur vermehren sie sich überhaupt nicht. Nur durch allmähliche Gewöhnung im Laufe von Jahren ist es gelungen, auch bei Temperaturen zwischen 20 und 30° Wachstum zu erzielen (C. Fraenkel).

Zum Anlegen von Kulturen dient am besten erstarrtes Rinderserum ohne oder mit Zusatz von 2½% Glyzerin.

Als Ausgangspunkt eignen sich in erster Linie die jungen tuberkulösen Herde in der Milz eines Meerschweinchens etwa 4 Wochen nach der Impfung mit tuberkulösen Massen unter die Haut.

Die Milz wird dem getöteten (nicht verendeten) Tier steril entnommen, einzelne Herde mit spitzen Scheren herausgeschnitten und mit einer starken (sterilisierten) Pinzette zerquetscht. Die breiige Masse wird mit einem krückenförmig umgebogenen starken Platindraht auf die Oberfläche des Serums übertragen und gut in sie eingerieben. Peinlich sauberes Arbeiten ist erforderlich, um jede Übertragung saprophytischer Keime zu vermeiden.

Aus dem Auswurf lassen sich die Tuberkelbazillen ebenfalls züchten. Man fischt eiterige Partikelchen heraus und befreit sie möglichst von Begleitbakterien, indem man sie in mehreren Schalen mit sterilem Wasser nacheinander auswäscht, und legt dann durch Bestreichen von 3—4 Serumröhrchen Verdünnungen an. Oder man behandelt den Auswurf vor der Aussaat ½—1 Stunde lang mit 10—20% Antiforminlösung, um die Begleitbakterien abzutöten (Uhlenhuth).

Das Serum muß vor dem Eintrocknen geschützt werden, am besten dadurch, daß man den (vorher abgeschnittenen und abgebrannten) Wattebausch mit geschmolzenem Paraffin überschichtet.

Die Kolonien der Tuberkelbazillen auf Serum erscheinen zunächst als feinste graue oder weißliche mattglänzende Pünktchen. Später bilden sie zusammenhängende trockene runzliche Beläge, die sich auf das Kondenswasser ausbreiten und von hier auf die Glaswand übergreifen können. Ältere Kulturrasen nehmen oft eine gelbliche Farbe an.

Zur Isolierung der Tuberkelbazillen eignet sich auch der von Dorset empfohlene Eiernährboden sehr gut.

Zur Weiterzüchtung der Reinkulturen kann man Glyzerinagar (s. S. 355) verwenden, auf dem die Kulturen ein sehr charakteristisches Aussehen annehmen (trockene Schuppen, gröbere Bröckel und Warzen

von Hanfkorngröße und mehr). Auf Bouillon (aus Fleisch bereitet) mit Zusatz von 2½% Glyzerin bilden die Tuberkelbazillen einen häutigen Überzug, wenn man vorsichtig ein Schüppchen vom Kondenswasser oder von der festen Oberfläche einer jungen (etwa 9 Tage alten) Serumkultur auf die Oberfläche der Fleischbrühe bringt. Der Nährboden selbst bleibt dabei klar. Selten bilden sich am Boden des Gefäßes bröcklige Bakterienmassen, da für gewöhnlich der Sauerstoffzutritt zu den tieferen Schichten der Nährflüssigkeit für das Wachstum der sauerstoffliebenden Tuberkelbazillen ungenügend ist. Der Fleischbrühe beläßt man am besten ihre ursprüngliche amphotere Reaktion, die auf dem Vorhandensein von Monokalium- und Dikaliumphosphat beruht. Auf entrahmter Milch mit 2% Glyzerinzusatz wachsen die Tuberkelbazillen wie auf Bouillon unter Bildung von Säure (Griffith).

Gut gedeihen Tuberkelbazillen auch auf Kartoffelscheiben, die vorher in 6%igem, mit Soda alkalisch gemachtem Glyzerinwasser gekocht waren; diese werden in Reagenzröhrchen gebracht, auf deren Boden sich ein kleines (½ cm langes) Stückchen Glasrohr befindet und darauf, mit dem gleichen Glyzerinwasser übergossen, sterilisiert (Anzilotti).

Endlich gelingt es auch, sie auf eiweißfreien Nährlösungen (s. S. 358) zum Wachstum zu bringen, wenn man ihnen neben Salzen Glyzerin als Kohlenstoffquelle und Asparagin oder Ammoniumsalze als Stickstoffquelle darbietet (Kühne).

Bei dem Wachstum auf glyzerinhaltigen Nährböden zehren die Tuberkelbazillen am Glyzerin, das sie zum Aufbau der kohlenstoffhaltigen Leibesbestandteile verbrauchen. Sie verändern die Reaktion der Nährmedien, besonders der Bouillon, in der sich mehr oder weniger erhebliche Säurebildung nachweisen läßt (Th. Smith). Außer der Bildung eines Farbstoffes (nach Ruppel in Form eines Lipochroms) ist das Auftreten eines eigentümlichen obstähnlichen Geruches in den Kulturen bemerkenswert.

Wegen der eigenartigen spröden Beschaffenheit der von den Tuberkelbazillen auf den meisten Nährböden gebildeten Kulturrasen lassen sich mit der Platinöse entnommene Teile nur schwer mit Flüssigkeiten verreiben. Eine Ausnahme machen die Beläge der Kulturen von Hühnertuberkulose, die meist feuchter, schleimiger sind und sich in Flüssigkeiten leichter gleichmäßig verteilen lassen.

Tuberkelbazillenkulturen auf festen Nährmedien halten sich unter Umständen auch ohne Weiterübertragung auf frische Nährböden sehr lange lebensfähig (bis zu 2 Jahren). In der Regel sterben sie jedoch viel früher ab, so daß es sich empfiehlt, die Kulturen etwa alle 4—6 Wochen überzuimpfen. Dabei müssen die verpflanzten bröckeligen Bakterienmassen gut in die Oberfläche des neuen Nährbodens eingerieben werden.

Chemische Zusammensetzung.

Zur chemischen Untersuchung der Tuberkelbazillen wurden meist auf Fleischbrühe gewachsene Bakterienhäute verwendet. Der Wassergehalt beträgt etwa 85% (Hammerschlag). Die festen Bestandteile sind Salze, Eiweißstoffe, Kohlehydrate und Lipoide. Den Aschengehalt der getrockneten Tuberkelbazillen bestimmte Zincke zu etwa 7%, Tamura zu 9.5%. In der Asche fanden sich vor

allen Dingen Phosphorsäure, Natrium, Kalium, Kalzium- und Magnesiumverbindungen neben Chlor, Schwefel, Silizium.

Die wichtigsten Bestandteile der Tuberkelbazillenzelle sind die lipoiden Stoffe und die Eiweißkörper.

Die in Alkohol, Äther, Chloroform und anderen fettlösenden Flüssigkeiten ausziehbaren Stoffe (Lipoide) machen etwa 30—40% der Bakterienmasse aus. Sie bestehen aus Neutralfetten, freien Fettsäuren, Phosphatiden und „Wachsen" (Aronson) und sind deshalb besonders wichtig, weil auf ihrem Vorhandensein u. a. die färberische Eigentümlichkeit der Säurealkoholfestigkeit beruht. Im besonderen kommt diese Eigenschaft dem „Wachs" zu; dieses besteht aus dem Fettsäureester eines höheren Alkohols, der zum Teil in freiem Zustande in dem Bakterienleib vorhanden ist. Aronson sowie Bulloch und Macleod ist es gelungen, den Alkohol in Form eines weißen flockigen Pulvers zu isolieren, das sich bei der Färbung genau so verhielt, wie die Tuberkelbazillenzelle selbst. Tamura bezeichnete den Alkohol als Mykol und bestimmte seine Formel als $C_{29}H_{56}O$. Er wies nach, daß außer der Säurealkoholfestigkeit auch die Alkalifestigkeit und die Färbbarkeit der Tuberkelbazillen nach Gram auf dem Vorhandensein des Mykols beruht. Das Phosphatid der Tuberkelbazillen erkannte Tamura als Diaminomonophosphatid und widerlegte damit die Annahme von dem Vorhandensein von Lecithin in der Tuberkelbazillenzelle.

Die Untersuchung der Eiweißkörper wird dadurch erschwert, daß die Tuberkelbazillenzelle infolge des Reichtums an lipoiden Stoffen schwer aufschließbar ist. Sie gelingt nach R. Koch, wenn man die Zellen durch Zerreiben im Achatmörser oder durch besondere Kugelmühlen mechanisch zertrümmert. Die durch Wasser oder verdünntes Alkali ausziehbaren Stoffe werden von Ruppel den „Nukleoproteiden" zugerechnet, daneben wurde von ihm eine Nukleinsäure isoliert, die nach von Behring der Träger der Tuberkulinwirkung ist. Von den Nukleinbasen wurden durch Tamura Adenin und Hypoxanthin nachgewiesen. Die hydrolytische Spaltung des Tuberkelbazilleneiweißes führte zum Nachweis der folgenden Aminosäuren: Phenylalanin, Prolin, Valin, Arginin, Lysin, Histidin und Tyrosin. Das Tuberkelbazilleneiweiß zeichnet sich vor anderen Eiweißkörpern durch seinen hohen Gehalt an Phenylalanin und durch das Fehlen von Schwefel aus. Im Gegensatz zu Ruppel konnte Tamura protaminähnliche Körper (Ruppels Tuberculosamin) nicht nachweisen.

Die Kohlehydrate des Zelleibes sind den Hemizellulosen zuzurechnen. Tamura wies neben Pentosen (Arabinose) auch Hexosen nach.

Resistenz.

Wegen ihrer hohen Ansprüche an das Nährmaterial und die Temperatur ist ein Wachstum der Tuberkelbazillen unter den natürlichen Verhältnissen der Außenwelt so gut wie ausgeschlossen. Ihre Haltbarkeit ist dagegen unter Umständen eine beträchtliche.

Im eingetrockneten Sputum können bis zu 226 Tagen (Schill) und darüber einzelne Keime lebend und auf Tiere übertragbar bleiben. Je feiner aber die Teilchen sind, an denen sie haften, um so eher sterben sie ab, in flugfähigem Staub z. B. zwischen 4—7 Tagen (Kirstein). Ferner ist von Einfluß, ob sie dem Lichte ausgesetzt sind oder nicht.

Direktes Sonnenlicht kann die Lebensfähigkeit von Kulturen schon nach wenigen Stunden vernichten, diffuses etwa in 5—7 Tagen (R. Koch). In dünner Schicht an Glasplatten angetrocknet, erlagen sie bei Versuchen von Treskinskaja der direkten Sonnenstrahlung im Sommer nach 5 Stunden, in der Höhe von 1560 m über dem Meeresspiegel sogar schon nach 3 Stunden. In faulem Material können sie wochen- und monatelang virulent bleiben (Schill und Fischer, Musehold), in beerdigten Kadavern je nach Größe und Bestattungsart einen bis mehrere Monate.

Die Hitze vernichtet sie in Flüssigkeiten (Milch) bei 100° in wenigen Minuten, bei 80° und größeren Flüssigkeitsmengen (offene Gefäße) genügt nach Beck eine halbe Stunde noch nicht zu sicherer Abtötung. Ein Teil der Keime geht in das auf der Oberfläche der Milch beim Erhitzen gebildete Häutchen über und widersteht hier der Wärme besser als in der Flüssigkeit selbst. Bei gleichmäßiger Durchwärmung der ganzen Flüssigkeit durch Untertauchen im Wasserbad werden sie nach Forster durch 15 Minuten langes Erhitzen auf 65° vernichtet. Trockene Hitze von 100° genügt zu ihrer Abtötung innerhalb 1 Stunde noch nicht. Durch niedere Kältegrade wird ihre Lebensfähigkeit nicht beeinträchtigt.

Verhalten gegen Desinfizientien.

Chemische Desinfektionsmittel erweisen sich den Tuberkelbazillen gegenüber weniger wirksam als anderen Bakterien. Die schwere Benetzbarkeit der an Lipoiden reichen Bakterienleiber erschwert das Eindringen wässeriger desinfizierender Lösungen. Besondere Schwierigkeit bietet ihre Abtötung im Auswurf, die in kurzer Zeit und sicher nur im strömenden Wasserdampf oder im kochenden Wasser erfolgt. 5%ige Karbolsäurelösungen, 5- und 10%ige Kresolseifenlösung, 10%ige Kresolschwefelsäurelösung, 1%ige Sublimatlösung brauchen 24—48 Stunden zu ihrer Vernichtung im Sputum. Schneller (nach etwa 6 Stunden) wirken Natrium und Kalium hypochlorosum, m-Xylenol (5%) in dioxystearinsaurem Natron gelöst, 5%ige Lösung von Chlor-m-Kresol (Phobrol) in 8 Stunden (Laubenheimer). Wichtig ist die erhebliche Widerstandsfähigkeit der in dickeren Schichten von Auswurf angetrockneten Tuberkelbazillen gegen Formaldehyddämpfe.

Typen der Tuberkelbazillen.

Zur Trennung der Tuberkelbazillen in verschiedene Typen dienen ihre morphologischen, biologischen und tierpathogenen Eigenschaften (Kossel, Weber und Heuss).

I. Tuberkelbazillen des Typus bovinus.

Morphologie. Im gefärbten (Ziehl) Präparat — von Serumkulturen: Länge der Stäbchen verschieden, überwiegend kürzere, plumpe Formen, oft fast punktförmig — von Glyzerinbouillonkultur: Länge und Form der Stäbchen sehr ungleich, sehr kurze neben langen Formen, ungleichmäßige Aufnahme des Farbstoffes, dadurch bei manchen Stäbchen körniges Aussehen, bei anderen nur schattenhaft angedeutete Färbung.

Wachstum. Die ersten Kulturen auf künstlichen Nährböden gehen schwer an; Serum oder Eiernährboden ohne Glyzerinzusatz ist vorzuziehen. Auf Glyzerinbouillon Bildung eines zarten schleierartigen

Häutchens, langsame Ausdehnung über die Oberfläche des Nährbodens, zuweilen Auftreten warzenförmiger Verdickungen im Belage. Die Reaktion der Bouillon verändert sich durch Bildung von Alkali (Th. Smith). Bei häufiger Weiterimpfung von Bouillon zu Bouillon durch Angewöhnung üppigeres Wachstum.

Wegen der Eigentümlichkeiten ihres Wachstums sind die bovinen Tuberkelbazillen als „dysgonisch" bezeichnet worden.

Tierpathogenität. Hohe Pathogenität für Meerschweinchen, Kaninchen, Rinder, Schweine, Schafe, Ziegen, Katzen, Affen bei jeder Art der Einverleibung; weniger empfindlich sind Hunde, Mäuse, Ratten. Zur Bestimmung des bovinen Typus dient, abgesehen von der subkutanen Injektion bei Kälbern, am besten Injektion von 1 cg Bakterienmasse von Glyzerinbouillonkultur in 1—2 ccm Kochsalzlösung emulsioniert in die Unterhaut von Kaninchen am Bauch: Entstehung eines Impfgeschwürs, Vergrößerung und Verkäsung besonders der regionären Kniefaltendrüsen, aber auch der Axillardrüsen, starke Abmagerung, Tod nach frühestens 6—8 Wochen an generalisierter Tuberkulose (zahlreiche Herde in Lungen und Nieren, Milz meist frei) [Tafel II]. Intravenöse Injektion von $^1/_{100}$ mg—1 mg tötet Kaninchen akut in etwa 3 Wochen an allgemeiner disseminierter Tuberkulose. Impfung in die Vorderkammer des Kaninchenauges in der Menge von $^1/_{10000}$ mg ruft in allen Fällen fortschreitende, zur Zerstörung des Bulbus und zur tödlichen Allgemeininfektion führende Tuberkulose hervor (Schieck).

Verbreitung. Der bovine Tuberkelbazillus ist der Erreger der Tuberkulose unserer Haustiere, in erster Linie der Perlsucht der Rinder, von denen aus die Übertragung auf das Schwein, das Schaf, die Ziege, das Pferd, den Hund, das Kaninchen erfolgen kann. Auch die spontane Tuberkulose der Affen kann durch ihn hervorgerufen sein. Beim Menschen findet er sich als Erreger in manchen Fällen von tuberkulöser Erkrankung der Haut (Lupus, Tuberculosis cutis verrucosa der Fleischer), der Drüsen (Halsdrüsen, Mesenterialdrüsen), der Schleimhaut (Darm, Mund), des Bauchfells, seltener bei Tuberkulose der Knochen, Meningen, bei Miliartuberkulose, sehr selten bei Lungenschwindsucht.

II. Tuberkelbazillen des Typus humanus.

Morphologie. Im gefärbten (Ziehl) Präparat — von Serumkulturen: gleichmäßig lange, schlanke Stäbchen, gleichmäßig gefärbt — von Glyzerinbouillonkultur: gleichmäßige Länge und Färbung, viel krumme Formen.

Wachstum. Die Kulturen erster Generation auf künstlichen Nährböden gehen leicht an; Glyzeringehalt begünstigt das Wachstum. Auf Glyzerinbouillon Bildung einer dicken faltigen Haut, die oft schon nach 2—3 Wochen die Oberfläche der Bouillon völlig bedeckt („eugonisches" Wachstum). Die Nährflüssigkeit nimmt in steigendem Maße eine saure Reaktion an (Th. Smith).

Tierpathogenität. Fehlende oder geringe Pathogenität für Rinder, Schafe, Ziegen, Mäuse, Ratten, Katzen; etwas höhere für Schweine, Hunde, hohe für Meerschweinchen, Affen. Gewisse Empfänglichkeit besteht bei manchen Vogelarten (Papageien, Kanarienvögel). Kaninchen sind für subkutane Injektion wenig empfänglich; meist nehmen die Tiere

stark an Gewicht zu, die Veränderungen beschränken sich auf die Impfstelle, es bildet sich ein abgesackter Abszeß, der nach außen durchbrechen und dann völlig ausheilen kann. Bei der Tötung nach 3—4 Monaten finden sich keine Veränderungen der Kniefaltendrüsen, die Lungen sind entweder völlig frei oder enthalten einzelne, unter der Pleura gelegene Herde; die inneren Organe sind frei. Intraperitoneale Injektion ruft beim Kaninchen fortschreitende Tuberkulose zunächst des parietalen und viszeralen Peritonealüberzugs und des Netzes hervor, die sich langsam auf den Lymphbahnen durch das Zwerchfell hindurch auf die Pleura, sowie schließlich auf Lunge und die übrigen Organe ausbreitet. Intravenöse Injektion von $^1/_{100}$ mg—1 mg tötet Kaninchen selten akut; je nach der Dosis findet man mehr oder weniger ausgebreitete, chronisch verlaufende Tuberkulose. Impfung von Kaninchen in die vordere Augenkammer in der Menge von $^1/_{10000}$ mg ruft eine vorübergehende Erkrankung der Cornea und Iris mit folgender Ausheilung und ohne Ausbreitung auf die inneren Organe hervor (Schieck).

Verbreitung. Infektion mit humanen Tuberkelbazillen kann jede Form und Lokalisation der Tuberkulose beim Menschen bedingen; bei Lungenschwindsucht kommen sie fast ausschließlich als Erreger in Betracht. Sie fehlen bei der spontanen Tuberkulose der Rinder, Schafe und Ziegen völlig, bei der Tuberkulose der Schweine sind sie in England in einem kleinen Prozentsatz der Fälle nachgewiesen worden. Die Tuberkulose der Hunde ist häufiger auf humane Keime zurückzuführen. Gelegentlich gefunden sind sie bei der Tuberkulose von Tieren in der Gefangenschaft (Löwe, Elefant, Gnu, Antilope, Affe, Rüsselbär, unter Vögeln bei Papageien, Adlern, Häherlingen).

III. Tuberkelbazillen des Typus gallinaceus.

Morphologie. Neigung zur Bildung sehr kurzer und dabei schlanker Formen auf Serum. Die Bazillen sind infolge der oben erwähnten leichteren Verreibbarkeit in den Ausstrichpräparaten viel gleichmäßiger über das Gesichtsfeld verteilt als Säugetiertuberkelbazillen. Letztere liegen vorwiegend zu Haufen gruppiert, jene vereinzelt. Neigung zur Bildung von Fäden und Verzweigungen auf Glyzerinagar und Kartoffeln.

Wachstum erfolgt meist schneller und üppiger als bei Säugetiertuberkelbazillen; sie gedeihen auch bei Temperaturen über 40°. Die Beläge sind auf festen Nährböden im allgemeinen feucht, schleimig, doch kommt auch das trockene runzliche Wachstum der Säugetierbazillen vor. In Glyzerinbouillon wird oft ein Wachstum völlig vermißt, in anderen Fällen bilden sich weißliche Oberflächenhäute, daneben feine pulverige Ansätze an der Glaswand und am Boden des Kölbchens. Die Reaktion der Bouillon wird alkalisch (Bang).

Tierpathogenität. Pathogen für Hühner, namentlich bei Verfütterung und intravenöser Injektion, ebenso für Raubvögel, Kanarienvogel, Papageien, Tauben, Enten. Mäuse lassen sich durch intraperitoneale und subkutane Injektion, sowie durch Fütterung infizieren, der Tod erfolgt je nach Infektionsart nach 2—12 Monaten, bei der Sektion finden sich die Organe von Bazillen durchwuchert ohne wesentliche Gewebsveränderungen. Kaninchen erkranken je nach Impfart, Dosis und Virulenz der Bazillen an Bazillämie mit diffuser Schwellung und Durchwucherung der Organe (Type Yersin der Franzosen) oder an

akuter Miliartuberkulose (Type Villemin) oder an chronischer Tuberkulose der Sehnenscheiden, Knochen, Gelenke, Hoden. Meerschweinchenvirulenz fehlt meist; es bilden sich nur Eiterherde an der Impfstelle und den regionären Drüsen; einzelne Stämme sollen die gleichen Veränderungen wie Säugetiertuberkelbazillen bei Meerschweinchen hervorrufen können. Geringe Virulenz für Ferkel, junge Ziegen und Fohlen bei Verfütterung.

Verbreitung. Erreger der spontanen Tuberkulose der Vögel. In einzelnen Fällen gefunden bei lokalisierter Tuberkulose von Säugetieren (Pferd, Schwein, Maus, Ratte, Rind, Affe, Mensch).

Das Vorkommen verschiedener Typen von Tuberkelbazillen bei der Tuberkulose der Menschen und der Tiere wird jetzt fast allgemein anerkannt. Dagegen bestehen über die Beziehungen der Typen zueinander verschiedene Meinungen. Manche Forscher, an ihrer Spitze v. Behring, glauben, daß der Tierkörper, in dem die Tuberkelbazillen wachsen, einen Einfluß auf ihre Eigenschaften hat. Durch jahrelanges Verweilen und Wucherung im menschlichen Körper sollen bovine Tuberkelbazillen allmählich in den humanen Typus übergehen können, ebenso Säugetiertuberkelbazillen in Hühnertuberkelbazillen durch Wachstum im Vogelkörper (Nocard).

Dagegen spricht das zähe Festhalten ihrer Eigenschaften, das die bovinen Tuberkelbazillen selbst nach jahrelangem Aufenthalt im menschlichen Körper zeigen, ebenso der Befund humaner Tuberkelbazillen bei der spontanen Tuberkulose mancher Vögel. Ferner müßten dann häufiger beim Menschen in Umbildung begriffene bovine Tuberkelbazillen gefunden werden. Allerdings wollen einzelne Forscher (L. Rabinowitsch, Fibiger und Jensen, Eber u. a.) solche Übergangsformen oder „atypische" Tuberkelbazillen aus dem menschlichen Körper gezüchtet haben. Die meisten Bakteriologen, die sich eingehend mit dieser Frage beschäftigt und umfangreiche Versuchsreihen angestellt haben, konnten solche atypischen Stämme nicht beobachten, abgesehen von dem Vorkommen abgeschwächter boviner Kulturstämme beim Lupus. In manchen Fällen dieser Art mag es sich um Mischkulturen von bovinen und humanen Keimen gehandelt haben. Nach den Feststellungen von Kossel, Weber und Heuß kommen nämlich gelegentlich beim Menschen Doppelinfektionen mit Bazillen beider Typen vor, die wohl meist bei zeitlich getrennten Infektionsgelegenheiten vom Körper aufgenommen wurden. Die englische Tuberkulosekommission, ferner Park und Krumwiede in Amerika machten die gleiche Erfahrung. Die Trennung des bovinen Anteils solcher Stämme von dem humanen gelingt am besten durch subkutane Impfung von Kaninchen, die nur für den bovinen Keim hochempfänglich sind. Bei der menschlichen Lungenschwindsucht konnten Kossel und Lindemann in je einem Falle das Vorkommen beider Bazillentypen im Sputum feststellen.

Solche Mischungen haben vermutlich auch in den Fällen vorgelegen, in denen es gelungen sein sollte, durch Tierpassagen die humanen Keime in bovine umzuwandeln. Gewöhnlich haben solche Angaben der Kritik nicht standgehalten, wie z. B. die Versuche des Kaiserlichen Gesundheitsamtes bei der Nachprüfung der Angaben von Eber gezeigt haben. Gegen diese den Tuberkelbazillentypen zugeschriebene Variabilität im Tierkörper sprechen auch die Feststellungen von A. Weber, der bei mehrfachen Passagen und bis zu 685 Tagen durchgeführtem Aufenthalt humaner Tuberkelbazillen im Körper der Ziege, des Rindes und des Schweines keine Umwandlung eintreten, sondern die Keime ihre ursprünglichen Eigenschaften zäh festhalten sah. Die angebliche Umwandlung der Säugetiertuberkelbazillen in sogenannte Kaltblütertuberkelbazillen ist durch Weber und Bofinger auf Täuschung durch saprophytische säurefeste Stäbchen zurückgeführt worden.

Eintrittspforten.

Auf welchen Wegen dringen die Tuberkelbazillen in den Körper ein? Der Beantwortung dieser Frage stellen sich bei der Tuberkulose gewisse Schwierigkeiten entgegen. Denn bis die Krankheit zum Tode führt, vergehen oft viele Jahre, und während dieser Zeit kann sie sich auf Teile des Organismus ausgedehnt haben, die von der Eintrittspforte des Erregers weit entfernt liegen. Es kommt hinzu, daß Ver-

änderungen an der Eintrittspforte selbst zuweilen fehlen und daß Herde erst in den regionären Drüsen auftreten, die während der jahrelangen Krankheitsdauer sich soweit zurückbilden können, daß sie schwer auffindbar sind. So kommt es, daß die Wege des Erregers im menschlichen Körper durch die anatomische Beobachtung allein sich oft nicht bis zum Punkte des Eintritts zurückverfolgen lassen. Außerdem ist damit zu rechnen, daß bei derselben Person wiederholte Infektionen zu verschiedenen Zeiten und von verschiedenen Eingangspforten aus erfolgen. Die Ergebnisse von Tierversuchen haben für die Frage der Übertragung beim Menschen nur einen bedingten Wert. Immerhin läßt sich aus ihnen das wichtige Lokalisationsgesetz Cornets ableiten, das besagt, daß Bazillen, die in einen empfänglichen Tierkörper eingedrungen sind, sich zunächst an der Eintrittsstelle entwickeln und von hier aus auf dem Lymphwege in die regionären Lymphdrüsen gelangen. Diese Erscheinung läßt sich feststellen, mag man die äußere Haut oder die Schleimhaut des Mundes, des Darmes, der Nase, die Konjunktiva oder das Auge selbst, die Luftwege oder endlich das subkutane Gewebe oder die serösen Höhlen als Infektionsstelle wählen. Ein tuberkulöser Herd braucht an der Eintrittsstelle nicht nachweisbar zu sein, stets jedoch werden die nächsten Lymphdrüsen ergriffen, bevor es zu einer Weiterverbreitung auf dem Blut- oder Lymphwege kommt. Die Drüsen wirken als Filter, die eingedrungene Keime festhalten, während die Schleimhäute in manchen Fällen ihnen den schnellen Durchtritt zu gestatten scheinen, so daß sie in die Lymphbahnen gelangen und mit der Lymphe weitergeschwemmt werden. Daß auch zellige Elemente (Lymphozyten), von denen die Bazillen aufgenommen sind, als Beförderungsmittel auf dem Wege zu den Lymphdrüsen dienen, ist anzunehmen. Ob es zu einer Läsion an der Eintrittsstelle kommt, hängt außer von der Empfänglichkeit des betreffenden Gewebes von der Zahl der Bazillen in dem gewählten Infektionsstoff ab.

Für den menschlichen Körper hat man außerdem mit der Tatsache zu rechnen, daß die Durchgängigkeit der Schleimhäute in den verschiedenen Lebensaltern nicht gleich ist, daß sie namentlich im Kindesalter größer ist als beim Erwachsenen. Endlich beeinflussen vorausgegangene Tuberkuloseinfektionen das Verhalten der Gewebe gegenüber eindringenden Tuberkelbazillen.

Aus allen diesen Gründen ist die Frage, welche Eintrittspforten bei der spontanen Tuberkuloseinfektion die Hauptrolle spielen, bis in die jüngste Zeit hinein eine Streitfrage gewesen, die zu den lebhaftesten Meinungsäußerungen geführt hat und recht verschieden beantwortet worden ist.

Jedenfalls können die Tuberkelbazillen auf verschiedenen Wegen in den menschlichen und tierischen Körper eindringen.

1. Der Weg durch die Haut führt zur Entstehung gewisser Formen der Hauttuberkulose, wie z. B. der Tuberculosis cutis verrucosa, einer Berufserkrankung von Leuten, die mit tuberkulösem Vieh oder Fleisch in Berührung kommen (Landwirte, Fleischer, Tierärzte). Diese durch bovine Tuberkelbazillen verursachten Erkrankungen entstehen jedoch nur nach vorausgegangener, wenn auch oberflächlicher Verletzung der Haut. Eine ähnliche primäre Tuberkulose der Haut ist der sogenannte, wohl meist durch humane Bazillen bedingte Leichentuberkel der pathologischen Anatomen und Leichendiener, der

übrigens auch bei Angehörigen anderer Berufe vorkommt infolge zufälliger Verunreinigung von Hautwunden mit tuberkelbazillenhaltigen Stoffen. Vor diesen Formen zeichnet sich der Lupus durch größere Neigung zur Ausbreitung aus. Er kann unzweifelhaft als echte Inokulationstuberkulose seinen Ausgang von einer infizierten Hautwunde aus nehmen (Tragen von Ohrringen). Meist greift aber wohl die Erkrankung von einer Schleimhaut auf die äußere Haut über wie bei Lupus der Nase, der Wangen, der Oberlippe, der inneren Lidwinkel. Oder es handelt sich um metastatische Herde in der Haut bei Tuberkulose innerer Organe.

Geschwulstähnliche tuberkulöse Veränderungen der Haut kommen nach spontaner Infektion mit Hühnertuberkelbazillen bei Vögeln, besonders bei Papageien vor (Kopfhaut, Schnabelöffnung, Schnabelwurzel, Augenbindehaut). Empfängliche Tiere (Meerschweinchen und Kaninchen) erwerben durch Einreiben von Tuberkelbazillen auf die rasierte Bauchhaut eine allgemeine Tuberkulose.

2. Die Respirationsorgane haben als Eintrittspforte eine hervorragende Bedeutung. Mit der Atmungsluft aufgenommene Tuberkelbazillen spielen die Hauptrolle bei der Entstehung der menschlichen Schwindsucht (aerogene Infektion).

Die in der Atmungsluft enthaltenen Bazillen gelangen allerdings beim Menschen durchaus nicht immer in die tieferen Teile des Respirationsapparates. Sie werden zum Teil schon in den oberen Abschnitten (Nase, Rachenhöhle, Mundhöhle) abgefangen und sicher in vielen Fällen wieder ausgestoßen, bevor sie Gelegenheit hatten, in der Schleimhaut zu haften. Kommt es zur Infektion, so bilden sich gelegentlich an der Eintrittsstelle (Gaumenmandel, Rachenmandel) tuberkulöse Herde, meist aber sind die regionären Drüsen (Halsdrüsen) der erste Ansiedelungsort. Leichter wird eine Infektion dieser Drüsen wohl erfolgen im Anschluß an eine innigere Berührung der Schleimhaut ihres Quellgebietes mit dem Infektionsstoff, wie sie die Aufnahme der Bazillen mit der Nahrung oder das mechanische Einreiben bei der sogenannten Schmutz- und Schmierinfektion bedingt. Für die aerogene Infektion der tieferen Luftwege bietet die Tuberkulose des Kindesalters das beste Beobachtungsfeld, weil es sich um Individuen handelt, deren Körper den Einwirkungen früherer Tuberkuloseinfektionen noch nicht ausgesetzt gewesen ist. Hier sind von Ghon in Wien — in Bestätigung früherer grundlegender Arbeiten von Parrot und Küss sowie von E. und A. Albrecht — an einem großen Material Untersuchungen angestellt worden, die ihn zu der Überzeugung geführt haben, „daß beim Kinde die primäre Infektion der Lunge die gewöhnliche Form der tuberkulösen Infektion darstellt.“ Zu dem gleichen Ergebnisse kam Hedrén in Stockholm. Nach beiden Forschern läßt sich fast ausnahmslos, wenn auch oft mit Schwierigkeit, bei der Tuberkulose der Bronchialdrüsen in deren Quellgebiet ein Lungenherd feststellen, der sich durch seine Beschaffenheit als der ältere, d. h. primäre Herd erweist.

Schon früher war durch zahlreiche Beobachtungen am Sektionstisch festgestellt worden, daß bei Kindern die Häufigkeit des Vorkommens tuberkulöser Herde in den Bronchialdrüsen gegenüber den Erkrankungen der Mesenterialdrüsen weit überwiegt. Und doch wollte man diese Tatsache nicht als Beweis für eine aerogene Infektion ansehen. Vielmehr schrieb v. Behring und nach ihm Calmette der intestinalen Infektion die Hauptrolle bei der Entstehung auch der Tuberkulose der Lungen zu, die auf dem Wege der Lymphbahnen oder der Blutbahn von dem Verdauungstraktus aus infiziert werden sollten. Calmette und seine Schüler gingen sogar so weit, auch für die Anthrakose der Lungen und der Bronchialdrüsen

eine Aufnahme der Kohlepartikelchen mit der Atmungsluft nicht gelten zu lassen, sondern sie durch Einschwemmung mit der Lymphe vom Darm aus zu erklären. Die zur Stütze dieser Anschauung von ihnen unternommenen Tierversuche sind jedoch von verschiedenen Seiten widerlegt und die Anthrakose als Inhalationskrankheit erhärtet worden.

Für die Bedeutung der primären aerogenen Infektion der Lungen durch Tuberkelbazillen sprechen, abgesehen von den grundlegenden Arbeiten von R. Koch und G. Cornet, die unter Flügges Leitung von Findel vorgenommenen Versuche, der zeigen konnte, daß nur wenige — etwa 50 — inhalierte Tuberkelbazillen genügen, um ein Meerschweinchen zu infizieren, während Millionen von Bazillen erforderlich sind, um die gleichen Tiere durch Fütterung tuberkulös zu machen.

3. Neben den Luftwegen kommen die Verdauungswege als Eintrittspforte in Betracht, in erster Linie für Tuberkelbazillen, die mit der Nahrung aufgenommen worden sind (alimentäre Infektion, Fütterungstuberkulose). Da es jedoch nicht ausgeschlossen ist, daß Bazillen aus der Atmungsluft im Rachen abgelagert und später mit Nahrungsmitteln zusammen heruntergeschluckt werden (von Behring), so spricht man auch wohl allgemein von einer Deglutitionstuberkulose (**Orth**, **Beitzke**).

Das Tierexperiment zeigt, daß Fütterung mit tuberkelbazillenhaltiger Nahrung bei empfänglichen Tieren zum Auftreten von tuberkulösen Herden in der Darmschleimhaut und in den Mesenterialdrüsen oder nur in den letzteren führt. Allerdings ist die Zahl der Bazillen, die zur Infektion erforderlich sind, weit größer als bei Einatmung bazillenhaltiger Luft (s. o.). Bei der spontanen Tuberkulose mancher Tiere spielt diese Deglutitionsinfektion die Hauptrolle, wie z. B. bei den Hühnern und den mit Abfällen aus Sammelmolkereien gefütterten Schweinen. Die anatomischen Befunde bei den letzteren Tieren zeigen, daß sich an die alimentäre Infektion eine Erkrankung derjenigen Drüsen anschließt, zu denen der Lymphstrom von den oberen Verdauungswegen (Mund- und Rachenhöhle) hinführt (Zervikaldrüsen, Submentaldrüsen, Retropharyngealdrüsen). Auch die Tuberkulose der Kälber kann durch Aufnahme von Bazillen in den Verdauungskanal mit der Milch entstehen. Ebenso kommt beim Menschen eine primäre Ansiedelung der mit der Nahrung eingeführten Tuberkelbazillen, seltener in den Tonsillen, häufiger im Darm und am häufigsten in den zum Verdauungsapparat in Beziehung stehenden Drüsen (Zervikal-, Mesenterialdrüsen) vor.

Über die Bedeutung dieses Infektionsweges für die Entstehung tuberkulöser Veränderungen in anderen Organen, besonders in den Lungen, ist schon oben die Rede gewesen. Dort wurde erwähnt, daß die Fälle sicherer primärer Erkrankung des Darmes und der Mesenterialdrüsen gegenüber denjenigen der Brustorgane an Zahl weit in den Hintergrund treten. Unbestritten ist, daß sie bei Erwachsenen sehr selten sind. Für die Kindertuberkulose wird ihre Häufigkeit verschieden angegeben (0,25% Hunter, bis 21% Heller und Wagner, durchschnittlich 16—20% Beitzke). Möglicherweise sind sie in manchen Gegenden infolge besonderer Lebensverhältnisse, Sitten und Gebräuche häufiger als in anderen. Daß aber auch die Deutung der Befunde verschieden sein muß, geht daraus hervor, daß z. B. Hamburger bei vielen Hunderten von Kinderobduktionen niemals eine primäre Tuberkulose der Darmdrüsen gesehen zu haben angibt. Jedenfalls darf man

nicht vergessen, daß in den genannten Zahlen auch die Fälle eingeschlossen sind, in denen es sich um Reste ausgeheilter Tuberkulose der Mesenterialdrüsen gehandelt hat.

4. Durch die Genitalorgane finden die Tuberkelbazillen seltener ihren Weg in den Körper. Hierher gehört die Tuberkulose nach der rituellen Beschneidung, die gelegentlich beobachtet ist, wenn die frische Zirkumzisionswunde von phthisischen Beschneidern zwecks Blutstillung mit dem Munde berührt wurde. Die Infektion pflegt bei einer solchen Einimpfung in die Unterhaut sich weit schneller auszubreiten als von den oberflächlichen Hautschichten aus und häufig zur allgemeinen Tuberkulose zu führen.

Die Tuberkulose des Hodens und der Blase wird wohl auch von den äußeren Genitalien aus entstehen können, d. h. aszendierend, in der Mehrzahl der Fälle handelt es sich aber um deszendierende oder hämatogene Erkrankungen.

In die weiblichen Genitalien können Tuberkelbazillen im Anschluß an unsaubere Manipulationen eindringen und zur Tuberkulose der Blase oder der Tuben führen. Tierversuche beweisen gleichfalls die Gangbarkeit dieses Infektionsweges.

5. Das Blutgefäßsystem bildet die Eingangspforte in den Fällen von intrauteriner Übertragung der Tuberkulose. Sie kann zustandekommen, wenn bei akuter Miliartuberkulose der Mutter im mütterlichen Blut zahlreiche Tuberkelbazillen kreisen und in den fötalen Kreislauf eindringen. Tritt dieses Ereignis am Ende der Schwangerschaft ein, so kann das Kind lebend geboren werden und erst nach Ablauf einiger Wochen an Tuberkulose zugrunde gehen (kongenitale Tuberkulose). Je nach der Menge der eingedrungenen Keime sind die tuberkulösen Herde im Körper mehr oder weniger zahlreich. Ihr Sitz in den Portaldrüsen weist in solchen Fällen auf die fötale Infektion hin; bei Einbruch zahlreicher Bazillen kann eine allgemeine disseminierte Tuberkulose die Folge sein. Auch wenn in der Placenta tuberkulöse Herde vorhanden sind, kann der Fötus mit Tuberkelbazillen infiziert werden. Die Placentartuberkulose entsteht meist hämatogen bei schwerer Lungenphthise der Mutter, braucht jedoch nicht immer zur Infektion des Fötus zu führen, wie aus den Beobachtungen von Sitzenfrei hervorgeht. Eine fötale Infektion ist auch denkbar durch Aufnahme von Tuberkelbazillen mit dem Fruchtwasser bei Tuberkulose der Placenta oder der Eihäute.

Etwas häufiger als beim Menschen scheint Placentartuberkulose und kongenitale Tuberkulose beim Rind zu sein. Die Zahl der kongenital tuberkulösen Rinder wird auf 2—3% der tuberkulösen Muttertiere geschätzt (Klepp). Den ersten einwandfreien Fall beobachtete Johne bei einem 8 Monate alten Fötus einer wegen hochgradiger Tuberkulose geschlachteten Kuh.

Die Möglichkeit einer germinativen Übertragung der Tuberkulose durch Eindringen von Bazillen, die aus dem väterlichen Samen stammen, in das Ei, wird für den Menschen von den meisten Forschern geleugnet. Kommen auch Tuberkelbazillen im Sperma bei schweren Fällen von Phthise und bei Miliartuberkulose vor, so ist doch nicht anzunehmen, daß ein von virulenten Tuberkelbazillen befallenes Ei sich ungestört entwickeln kann. Die Versuche am (meroblastischen) Vogelei, dessen Entwicklung trotz Anwesenheit von Hühnertuberkelbazillen vor sich gehen kann, lassen sich zum Vergleich mit dem (holoblastischen) Säugetierei nicht heranziehen.

Auf eine Schilderung des Krankheitsbildes der Tuberkulose muß hier wegen seiner Vielgestaltigkeit verzichtet werden.

Pathologische Anatomie.

Das pathologisch-anatomische Bild der tuberkulösen Veränderungen kann sich je nach dem befallenen Organ und unter dem Einfluß der Virulenz der eingedrungenen Erreger verschieden gestalten.

Der eigentliche Tuberkel kommt nach Baumgarten zustande durch einen von den eingedrungenen Bazillen auf die fixen Gewebszellen ausgeübten Reiz, der zu lebhafter Karyokinese und dann zur Neubildung von Zellen mit epithelähnlichem Aussehen (epithelioide Zellen) führt. Später kommt es zur Einwanderung von Lymphozyten und polynukleären Leukozyten, die unter dem Einfluß chemotaktischer, von den Tuberkelbazillen ausgehender Wirkungen vom Rande her einsetzt (Tafel I, Fig. 3). Aus den Epithelioidzellen bilden sich auch die Riesenzellen (Tafel I, Fig. 5), deren Entstehung so gedeutet wird, daß lebhafte Kernvermehrung ohne Teilung des Protoplasmas erfolgt. In den Riesenzellen lassen sich meist Tuberkelbazillen nachweisen, die im übrigen einzeln oder in Haufen frei zwischen den Epithelioiden liegen oder von ihnen phagozytiert sind.

Im Gegensatz zu der herrschenden Anschauung schreibt Metschnikoff und seine Schule den Lymphozyten den Hauptanteil an dem Aufbau des Tuberkels zu.

Auf die Gewebsneubildung folgt alsbald die Gewebsnekrose in Form der Verkäsung. Die Kerne der epithelioiden Zellen verschwinden, ihre Zellgrenzen werden undeutlich, die Leukozytenkerne zerbröckeln und hinterlassen einen zunächst noch färbbaren Detritus. Schließlich geht das ganze Gewebe in eine gleichmäßige Masse über, die sich nicht mehr mit Kernfarben färbt, in der sich jedoch Tuberkelbazillen noch eine Zeitlang nachweisen lassen. Die Verkäsung beginnt stets in der Mitte, während am Rande die Bazillen in das benachbarte Gewebe vordringen, hier die Bildung von epithelioidem Gewebe neu anregen und damit das Fortschreiten der Erkrankung bedingen.

Als Formen der Tuberkulose, bei denen die Bildung der beschriebenen Knötchen am reinsten zutage tritt, sind zu nennen die akute allgemeine Miliartuberkulose und die tuberkulöse Leptomeningitis.

Bei älteren Tuberkeln sind die Bazillen in den Randzonen am leichtesten aufzufinden. Eine Heilungsmöglichkeit ist durch die Bildung einer Bindegewebsschicht um die Tuberkel mit nachfolgender Verkalkung desselben gegeben. Die Tuberkelbazillen kommen in solchen alten, sogar total verkalkten, Herden noch lange Zeit (jahrelang) färbbar und infektionstüchtig vor (L. Rabinowitsch). Zuweilen lassen sie sich durch Färbung noch nachweisen, sind aber abgestorben, wie das Ausbleiben der Erkrankung bei geimpften Meerschweinchen zeigt (A. Weber). Verkalkung ist eine regelmäßige Erscheinung bei den Knötchen der Rindertuberkulose, ohne daß es dabei zum Stillstand der Krankheit kommt.

In den Lymphdrüsen von Kindern entwickelt sich oft eine sehr schnell fortschreitende anfänglich herdweise, später diffuse Verkäsung mit Erweichung. Häufig treten hier Infektionen mit anderen Bakterien (Streptokokken) hinzu, die zur Vereiterung der Drüsen führen (Zervikaldrüsen). Tuberkulöse Drüsen können jedoch bei Kindern, z. B. am Hals,

jahrelang als harte, knollige Bildungen bestehen, ohne zu erweichen. Sie bilden eine Teilerscheinung der chronischen Tuberkuloseform, die man auch als Skrofulose bezeichnet und die außer durch Drüsenvergrößerung gekennzeichnet ist durch chronische Endzündungen der Schleimhäute der Augen, der Nase, des Rachens, der Paukenhöhle. Die zugrundeliegende Gewebsveränderung besteht hier oft in einer diffusen zelligen Hyperplasie der Drüsen. Das Gegenstück zu dieser Form findet sich in der von Bartel als lymphoides Stadium der Tuberkulose bezeichneten Hyperplasie von Lymphdrüsen nach Infektion mit spärlichen Tuberkelbazillen beim Tier.

In den Lungen kommen neben der Entstehung von eigentlichen Tuberkeln, d. h. von zelligen Neubildungen, Vorgänge entzündlich-exsudativer Art vor in Gestalt der käsigen oder gelatinösen lobulären pneumonischen Herde. Am reinsten ausgeprägt sind die ersteren proliferierenden Prozesse bei akuter allgemeiner Miliartuberkulose, bei der in das interstitielle Gewebe der Lunge mehr oder weniger zahlreich submiliare oder miliare Tuberkel eingesät sind. Im Gegensatz zu diesen hämatogenen Veränderungen kommen die käsig-pneumonischen Herde meist durch Aspiration von Tuberkelbazillen, sei es mit der Atemluft, sei es von anderen zerfallenen Lungenherden aus zustande, so weit es sich nicht um Prozesse handelt, die von den Lymphgefäßen des peribronchialen oder perivaskulären Bindegewebes auf die Bronchiolen und Alveolen übergegriffen haben, die also lymphogenen oder hämatogenen Ursprungs sind.

Das Exsudat, das die ergriffenen Alveolen füllt, enthält neben Leukozyten und roten Blutkörperchen gewucherte abgestoßene Alveolarepithelien und vor allen Dingen Tuberkelbazillen, oft in großen Mengen. Durch Verflüssigung der käsigen Massen entstehen Höhlenbildungen, die sich durch Verschmelzung mit benachbarten Zerfallsherden und Fortschreiten in den Randteilen vergrößern und zu den ausgedehnten Zerstörungen der Lungenphthisis führen. Mischinfektionen mit pyogenen Kokken, Influenzabazillen und anderen Bakterien beschleunigen den Zerfall.

In anderen Fällen treten fibröse Veränderungen um die Herde herum auf, deren käsiger Inhalt verkreiden und verkalken kann. Mit einer zu fibrösen Bildungen neigenden Phthise können Menschen viele Jahre leben und arbeitsfähig sein, zugleich aber auch eine stete Infektionsquelle für ihre Umgebung bilden.

Häufig beteiligt sich die Pleura an der Lungenerkrankung entweder in der Form der Aussaat von Knötchen oder es treten seröse, serofibrinöse, oft hämorrhagische Exsudate auf. In der gleichen Weise äußert sich die Tuberkulose anderer seröser Häute (des Peritoneums, Perikards).

Bei den Rindern erkranken die serösen Häute in der Form von fleischigen Wucherungen und von geschwulstähnlichen Bildungen, den sogenannten Perlknoten, die oft als gestielte Gewächse der Oberfläche der Pleura aufsitzen. Die Lungentuberkulose selbst läßt sich bei den Rindern wie bei den übrigen Schlachttieren, ferner bei Hunden, Katzen und Affen auf dieselben Grundformen der Gewebsveränderungen zurückführen wie beim Menschen.

Die Darmtuberkulose geht meist von den solitären oder agminierten Lymphfollikeln (Peyerschen Haufen) der Schleimhaut aus. Durch Erweichung der verkästen Follikel entsteht das käsige Follikular-

geschwür. Tuberkulöse Geschwüre können auch aus zerfallenden hämatogenen Miliartuberkeln der Darmschleimhaut hervorgehen. Durch Ausbreitung auf die Umgebung und in die Tiefe entstehen die, meist quergestellten, größeren Ulcera. Am häufigsten handelt es sich bei der Darmtuberkulose um sekundäre Prozesse (durch Verschlucken des Auswurfs bei Phthisikern). Es kommt jedoch auch primäre Tuberkulose der Darmschleimhaut vor durch Aufnahme der Tuberkelbazillen mit der Nahrung (alimentäre Tuberkulose). Von dem Darm aus werden die Mesenterialdrüsen infiziert. Wichtiger ist ihre primäre Infektion durch Tuberkelbazillen, die durch die Darmschleimhaut eingedrungen sind, aber hier keine sichtbaren Veränderungen hinterlassen haben. Oft bleibt die Infektion auf die Mesenterialdrüsen beschränkt und es kommt zur Abkapselung der Herde durch schwieliges Bindegewebe und zur Verkalkung.

Ausgesprochene Darmtuberkulose in Form von miliaren bis erbsengroßen Knoten und daraus hervorgehenden Geschwüren bildet bei den Hühnern den Ausgangspunkt der Erkrankung, die von hier aus namentlich auf Leber und Milz übergreift, während die Lunge weniger beteiligt ist.

Die Tuberkulose der Knochen und Gelenke kommt nur als sekundäre Erkrankung im Anschluß an andere tuberkulöse Prozesse (Drüsen, Lunge) im Körper vor. Als Gelenkfungus bezeichnet man die durch Bildung von fungösem, d. h. mit Tuberkeln und Käseherden durchsetztem, Granulationsgewebe in der Synovialis ausgezeichneten Gelenkentzündungen. Die Zerstörungen der Knochen durch tuberkulöse Herde führt zur tuberkulösen Karies, die sich auf das Gelenk ausbreiten kann. Tuberkelbazillen sind mikroskopisch oft schwer zu finden, besonders in dem Eiter der von der Knochentuberkulose ausgehenden Senkungsabszesse.

Größere Herde von verkäsender tuberkulöser Osteomyelitis finden sich auch bei der Tuberkulose unserer Schlachttiere, besonders bei den Schweinen. Bei Kaninchen sahen Weber und Bofinger sie namentlich nach Infektion mit Hühnertuberkulosebazillen auftreten. Interessant ist auch das Vorkommen von Knochen- und Gelenkerkrankungen bei partiell immunisierten Rindern nach Infektion mit bovinen Bazillen, die sonst eine Allgemeininfektion zur Folge haben.

Eines besonderen Hinweises bedarf noch die meist in Form graugelber Granulationsherde mit Verkäsung oder Erweichung auftretende Tuberkulose der Milchdrüse, die wohl meist hämatogenen Ursprungs ist. Häufiger und in größerer Ausdehnung wird sie bei den Milchkühen beobachtet, bei denen das Euter stark vergrößert und von zahlreichen sehr bazillenreichen käsigen Herden durchsetzt sein kann. Die Erkrankung der mammären Lymphdrüsen ist bei der Kuh eine regelmäßige Begleiterscheinung der Eutertuberkulose und ihre Vergrößerung ein wichtiges diagnostisches Zeichen.

Bei der Tuberkulose der Harnwege ist die wichtigste Form die mit geschwürigem Zerfall und Ausscheidung oft sehr zahlreicher Tuberkelbazillen durch den Urin einhergehende Tuberkulose der Harnblase und des Nierenbeckens.

Einer besonderen Besprechung bedürfen die Fälle von Infektion mit Tuberkelbazillen, in denen weder makroskopisch noch mikroskopisch tuberkulöse Veränderungen in den Drüsen nachweisbar sind. Diese latente Infektion ist zu unterscheiden von der Latenz der Tuberkulose, unter der man die Erscheinung versteht, daß tuberkulöse Herde, die lebende Tuberkelbazillen enthalten, oft jahrelang

im Körper bestehen können, ohne ausgesprochene Krankheitssymptome hervorzurufen.

Das Vorkommen von lebenden Tuberkelbazillen in Drüsen von Kinderleichen, in denen makroskopisch und mikroskopisch tuberkulöse Veränderungen nicht nachweisbar sind, ist sichergestellt. Härbitz fand sie namentlich in geschwollenen Halsdrüsen bei Kindern des ersten Lebensjahres. Aber es erhebt sich die Frage, ob nicht in manchen solcher Fälle die Schwellung der Lymphdrüsen schon eine Folgeerscheinung der Infektion im Sinne des Bartelschen lymphoiden Vorstadiums darstellt, wie es von ihm bei Meerschweinchen nach Inhalation beobachtet wurde. In anderen Fällen kann das Fehlen ausgesprochener Veränderungen dadurch erklärt sein, daß die Einwanderung der Bazillen in die Drüsen unter dem Einfluß der Schädigung durch die schwere Erkrankung erst verhältnismäßig kurze Zeit vor dem Tode der Kinder erfolgte. Die Befunde geben uns natürlich keinen Aufschluß über die wichtige Frage, wie lange solche latenten Infektionen ohne Schädigung des Körpers bestehen können. v. Baumgarten und v. Behring nehmen an, daß vor der Geburt bzw. im Säuglingsalter aufgenommene und in die Drüsen eingedrungene Tuberkelbazillen erst im späteren Lebensalter anfangen, sich zu vermehren und tuberkulöse Veränderungen hervorzurufen. Die meisten Forscher lehnen, auch wenn sie das Vorkommen latenter Infektionen anerkennen, eine so lange Dauer des Ausbleibens jeglicher pathologischer Veränderungen ab. Für die spontane Tuberkulose des Rindes leugnet Joest die latente Infektion gänzlich; er sah die Verimpfung von Drüsenteilen nur dann positiv ausfallen, wenn auch histologisch in der Drüse Veränderungen nachweisbar waren.

Faßt man das Ergebnis aller Beobachtungen zusammen, so kann man sagen, daß die Fälle echter latenter Infektion nur einen sehr geringen Prozentsatz ausmachen. Daher ist anzunehmen, daß die Reaktion der Gewebe nach der Infektion meist nicht lange auf sich warten läßt.

Nachweis der Tuberkelbazillen.

Der Nachweis der Tuberkelbazillen in den erkrankten Geweben und in den Ausscheidungen des kranken, menschlichen und tierischen Körpers ist durch die mikroskopische Untersuchung unter Heranziehung der spezifischen Färbungsmethoden und eventuell durch die Verimpfung auf empfängliche Tiere zu führen.

Untersuchung des Sputums. Der ohne Zusatz von Wasser aufgefangene Auswurf wird in eine Petrischale ausgegossen, so daß er den Boden der Schale in nicht zu dicker Schicht bedeckt. Die Petrischale wird auf eine schwarze Unterlage gestellt (Glasplatte, Papier, schwarz gestrichener Laboratoriumstisch); mit einer Platinnadel werden rein eiterige Teile oder, wenn sie vorhanden sind, grauweißliche, aus Kaverneninhalt stammende Linsen oder Bröckel herausgefischt und auf dem mit der Cornetschen Pinzette gefaßten Deckglas oder Objektträger verrieben. Bei Auswurf, in dem der Nachweis Schwierigkeiten macht, nimmt man aus verschiedenen Teilen der Sputumballen geeignet erscheinende Partikelchen, bringt sie auf einen Objektträger, mischt sie hier zunächst gründlich mit dem Draht durcheinander und streicht die Masse dann zu dünner Schicht aus, unter Umständen durch Auflegen und Abziehen eines zweiten Objektträgers. Nachdem das Präparat lufttrocken geworden ist, wird es in der Flamme fixiert und gefärbt (Färbung in Karbolfuchsin (S. 348) 2 Minuten unter Erhitzen, bis Dämpfe aufsteigen, Entfärbung in 3%igem Salzsäurealkohol, Nachfärben mit wässeriger Methylenblaulösung).

Bei sorgfältiger Durchmusterung der Präparate wird man in den meisten Fällen schon auf diese Weise zum Ziele kommen. Finden sich keine Tuberkelbazillen,

so kann man eines der zu diesem Zwecke angegebenen Anreicherungsverfahren heranziehen (S. 376).

Da die Tuberkelbazillen ihre Färbbarkeit nach Einwirkungen der verschiedensten Art beibehalten, dürfen nur sorgfältig gereinigte Gläser (Spitzgläser, Zentrifugengläser) benutzt werden. Am meisten empfiehlt sich Behandlung der Gläser mit Kaliumchromat und Schwefelsäure, darauf gründliche Spülung und Erhitzung im Trockenschrank bei mindestens 160° während einer Stunde. Da im destillierten Wasser und dem schleimigen Ansatz in Wasserleitungshähnen säurealkoholfeste Stäbchen vorkommen, die den Tuberkelbazillen gleichen, so bildet der Zusatz von wässerigen Flüssigkeiten bei den Anreicherungsverfahren eine gewisse Fehlerquelle. Der Befund einzelner säurealkoholfester Stäbchen nach Anwendung von Anreicherungsverfahren ist mit großer Vorsicht zu verwerten. Sorgfältige, wiederholte Untersuchung des Auswurfs in direkten Ausstrichpräparaten bietet in zweifelhaften Fällen größere Sicherheit gegen Fehldiagnosen.

Zur Untersuchung von Eiter, Exsudaten, Spinalflüssigkeit wird der durch die Zentrifuge gewonnene Bodensatz mit oder ohne Anwendung des Antiforminverfahrens benutzt.

Zur Untersuchung des Blutes auf Tuberkelbazillen sind folgende Verfahren empfohlen worden.

Untersuchung von Blut auf Tuberkelbazillen. Nach Rosenberger. 5 ccm Blut aus der Armvene werden sofort mit der gleichen Menge 2%iger Lösung von Natriumzitrat in physiologischer Kochsalzlösung gemischt; die Mischung bleibt nach Umschütteln 24 Stunden im Eisschrank. Von dem gebildeten Sediment wird mit der Pipette etwas entnommen und dick auf einem Objektträger ausgestrichen. Das Präparat wird bei mäßiger Hitze auf einer Kupferplatte angetrocknet und darauf zum Auflösen der roten Blutkörperchen in destilliertes Wasser gestellt. Abermals trocknen, fixieren in der Flamme, Färbung.

Nach Stäubli-Schnitter. 10—15 ccm des der Armvene entnommenen Blutes läßt man in die doppelte Menge 3%ige Essigsäure oder 2—3%ige Zitronensäurelösung einfließen. Nach ½ Stunde zentrifugieren, abgießen, Aufnehmen des Sedimentes mit einigen Kubikzentimetern Wasser, schütteln zur gleichmäßigen Verteilung des Bodensatzes, Hinzufügen der doppelten bis fünffachen Menge 15%iger Antiforminlösung, Zentrifugieren, Aufnehmen und Auswaschen des Bodensatzes mit frischem Wasser, Zentrifugieren, Untersuchung des Bodensatzes.

Zur Feststellung der Tuberkelbazillen im Blut reicht die mikroskopische Untersuchung allein nicht aus; sie muß durch den Tierversuch ergänzt werden. Die Angaben, daß Tuberkelbazillen im strömenden Blut nicht nur bei schwerkranken Phthisikern, sondern auch bei Leichtkranken und anscheinend Gesunden mikroskopisch nachweisbar sind, begegnen berechtigten Zweifeln, da es sich bei den positiven mikroskopischen Blutbefunden bei Menschen häufig nur um einzelne „Bazillen" handelt, die nach stundenlangem Suchen gefunden wurden, und da solche vereinzelten, von Tuberkelbazillen nicht zu unterscheidenden Gebilde auch im Blute völlig gesunder Tiere nachgewiesen werden konnten. Manche Forscher wollen durch die Verimpfung von Blut auf Meerschweinchen bei allen möglichen Formen und Krankheitsstadien der Tuberkulose und zu beliebiger Zeit im strömenden Blut erkrankter Menschen lebende Tuberkelbazillen nachgewiesen haben. Neuere umfangreiche Versuche führten zu dem entgegengesetzten Ergebnis. Es ist daher in Übereinstimmung mit der früheren Auffassung anzunehmen, daß das Eindringen von Tuberkelbazillen in die Blutbahn selten und meist auf spätere Krankheitsstadien beschränkt ist.

Die Untersuchung des Urins erfordert besondere Vorsichtsmaßregeln wegen des Vorkommens der säurealkoholfesten Smegmabazillen im Präputial- und Vulvasekret. Nur mit dem Katheter entnommener Urin sollte der Untersuchung unterworfen werden. Man läßt den ersten Harn abfließen und sammelt dann eine genügende Menge des Restes, dessen durch Zentrifugieren gewonnener Bodensatz zur mikroskopischen Untersuchung dient. Die Smegmabazillen sind oft auf Plattenepithelien gelagert und fallen durch plumpe Form auf. Tuberkelbazillen liegen ohne Beziehung zu den Epithelien in kleineren oder größeren Gruppen zuweilen im Innern von Leukozyten. Bei reichlicher Ausscheidung zeigen sie zopfförmige Anordnung (s. Tafel I, Fig. 2).

In zweifelhaften Fällen muß das Ergebnis des Tierversuchs abgewartet werden, der mit dem ausgeschleuderten Bodensatz angestellt wird.

In den Fäzes sind die Tuberkelbazillen in schleimigen und eiterigen Beimengungen zu suchen; ihr Nachweis erleichtert unter Umständen die Diagnose bei der Tuberkulose der Säuglinge, die ihren Auswurf nicht entleeren, sondern verschlucken.

Bei Kot von Tieren ist der Tierversuch unbedingt erforderlich, weil säurealkoholfeste Saprophyten aus dem Futter sich dem Darminhalt beimischen können und bei Rindern, weil die Erreger einer anderen Krankheit, der Enteritis chronica paratuberculosa, ebenso säurealkoholfest und antiforminbeständig sind wie die Tuberkelbazillen.

Die Untersuchung der Milch auf Tuberkelbazillen kommt in erster Linie bei der Kuhmilch in Frage. Sie sind bei Eutertuberkulose in der Milch nach dem Ausschleudern mit der Zentrifuge im Bodensatz oft in großen Mengen nachweisbar, außerdem im unteren Teil der Rahmschicht. Zieht man den Tierversuch heran, so verimpft man Rahmschicht und Bodensatz gemischt. Zur Diagnose der Eutertuberkulose bei Kühen wird auch die Entnahme eines Gewebsstückes aus dem erkrankten Teil des Euters mittels Harpune benutzt. Zur Untersuchung der Butter auf Tuberkelbazillen sollte der Tierversuch stets vorgenommen werden. Sowohl bei Milch wie bei Butter ist das Vorkommen säurefester Saprophyten zu berücksichtigen (s. S. 436).

Der Tierversuch zu rein diagnostischen Zwecken wird am Meerschweinchen vorgenommen. Enthält das Material andere Bakterien in größerer Zahl, so empfiehlt sich, es vorher mit Antiformin zu versetzen, das andere Mikroorganismen auflöst, die Tuberkelbazillen aber bei nicht zu langer Behandlung weder in ihrer Lebensfähigkeit noch in ihrer Virulenz schädigt. Die Meerschweinchen werden entweder intraperitoneal oder subkutan, wenn erforderlich nach Aufschwemmung des Materials oder des Sedimentes in steriler Kochsalzlösung, injiziert oder durch Einbringen eines Gewebsstückchens seitlich am Bauch in eine Hauttasche geimpft, die zum Schutz durch Watte und Kollodium wieder verschlossen wird.

Die intraperitoneale Impfung führt schneller zur Entwicklung der Tuberkulose, ist aber wegen der vorzeitigen Tierverluste bei Material, das andere Bakterien enthält, nicht anwendbar. Nach 4 Wochen getötete Tiere zeigen Tuberkulose des Peritoneums, der retroperitonealen Drüsen, ein aufgerolltes, von tuberkulösen Herden durchsetztes Netz und disseminierte Herde in der Milz, Leber, vielleicht auch schon in den Lungen.

Die in Butter oder Rahm eingeschlossenen säurefesten Saprophyten können sich in der Bauchhöhle von Meerschweinchen vermehren und zum Auftreten dicker fibrinöser Beläge und Schwarten und zum Tode des Tieres führen. Eigentliche tuberkulöse Herde fehlen jedoch. Nach Aussaat der fibrinösen Massen auf Glyzerinagar wachsen die Saprophyten schon nach wenigen Tagen, vielleicht gar bei Zimmertemperatur und unterscheiden sich dadurch von Tuberkelbazillen. Zu Irrtümern kann Spontaninfektion der benutzten Meerschweinchen mit Pseudotuberkulose der Nagetiere führen, bei der Schwellungen und Verkäsungen der Gekrös- und der retroperitonealen Drüsen und Auftreten kleinerer Knötchen oder größerer verkäster Knoten in Milz und Leber vorkommen. Das Fehlen von Tuberkelbazillen in Ausstrichen und der Nachweis der mit gewöhnlichen Anilinfarben färbbaren Bazillen der Pseudotuberkulose durch die mikroskopische Untersuchung und das Kulturverfahren ermöglicht die Unterscheidung von echter Tuberkulose.

Die subkutane Impfung von Meerschweinchen am Bauch bietet insofern Vorzüge, als die Tiere durch Sekundärinfektionen nicht so leicht verenden wie nach intraperitonealer Impfung und weil sich die Entwicklung der Infektion besser verfolgen läßt. Außer den Veränderungen an der Impfstelle, die im Auftreten einer später verkäsenden Infiltration bestehen, kommt es zu einer Anschwellung der regionären Kniefaltendrüse oder der Axillardrüse. Durch Exstirpation der vergrößerten Drüse in Äthernarkose und histologisch-bakteriologische Untersuchung kann oft schon nach 10—14 Tagen die Diagnose Tuberkulose gesichert werden (Arthur Weber). Sonst tötet man das Tier nach 4—6 Wochen und stellt dann außer einem Impfgeschwür und Verkäsung regionärer Drüsen in erster Linie eine Tuberkulose der Milz, dann der Leber und neben Erkrankung der retrosternalen und bronchialen Lymphdrüsen beginnende Entwicklung von Herden in der Lunge fest. Nachweis der Tuberkelbazillen in den Krankheitsherden entscheidet die Diagnose. Enthält das untersuchte Material die Erreger der Hühnertuberkulose, so kann die Erkrankung der Meerschweinchen ausbleiben, oder sich auf die Vereiterung der regionären Drüsen beschränken. Bei Verdacht auf Infektion mit den Tuberkelbazillen des Typus gallinaceus ist Verimpfung auf Mäuse (intraperitoneal) oder Tauben und Hühner (intravenös) vorzunehmen.

Verimpfung des Materials auf Kaninchen empfiehlt sich, wenn eine Infektion mit bovinen Tuberkelbazillen zu vermuten ist (vgl. S. 442).

Als Färbemethode für den Nachweis der Tuberkelbazillen in Gewebsausstrichen und Gewebsschnitten kommt in erster Linie die Ziehl-Neelsensche Methode (S. 349) in Betracht. Auch mit der Muchschen Modifikation der Gramschen Färbung lassen sich Tuberkelbazillen durch geübte Untersucher leicht nachweisen. Ihre Anwendung bietet gewisse Vorteile dadurch, daß die Bazillen nicht durch Gegenfärbung des Gewebes verdeckt werden (z. B. bei Schnitten durch lupös erkrankte Haut). Der Nachweis einzelner Granula darf jedoch nicht als ausreichend zur Diagnose Tuberkulose betrachtet werden, sondern es müssen typische Körnerreihen zu finden sein. Da sich bei ihrem Vorhandensein stets auch nach Ziehl-Neelsen Tuberkelbazillen feststellen lassen, so muß die Diagnose durch die nachträgliche Anwendung der letzteren Methode bestätigt werden, da nur so Verwechslungen mit anderen Bakterien, Farbniederschlägen u. dgl. sicher vermieden werden.

Die Materialentnahme für Untersuchungsämter: Frischer Auswurf wird ohne Wasser aufgefangen und in zylindrische Versandgefäße gefüllt, die in dem dichtschließenden Kork einen Blechlöffel tragen (Stuhlversandgefäße). Das Gefäß

wird in eine Blechhülse mit übergreifendem Deckel gesteckt und der Deckelrand eventuell noch mit einem Heftpflasterstreifen überklebt. Die Blechbüchse wird von einer Holzhülse aufgenommen, die in einem Beutel aus starkem Papier als doppelter Brief versandt wird. Urin wird in gleicher Weise verschickt, ebenso Kot, Eiter, Exsudate, Sekrete, Spinalflüssigkeit, Gewebsstücke.

Gifte der Tuberkelbazillen. Tuberkulin.

Die Giftwirkung der Tuberkelbazillen ist im wesentlichen an ihre Körpersubstanz geknüpft und zwar summiert sich vermutlich die Wirkung der in ihnen enthaltenen eiweißartigen Gifte (Endotoxine) mit derjenigen der lipoiden Stoffe. Von diesen Leibesstoffen geht der Reiz aus, der die Gewebsneubildungen verursacht. Auch abgetötete Tuberkelbazillen rufen nach intravenöser und intratrachealer Injektion bei Kaninchen Bildung von Tuberkeln mit Riesenzellen hervor (Prudden und Hodenpyl). Hierbei spielt nach v. Baumgarten auch die Fremdkörperwirkung eine Rolle. In der Unterhaut von Meerschweinchen verursachen sie die Bildung von Abszessen (R. Koch) als Ausdruck ihrer stark chemotaktischen Wirkung. Ferner ist zu erwähnen das Auftreten von Marasmus mit degenerativen Erscheinungen in den inneren Organen von Versuchstieren. Lösliche Toxine werden beim Wachstum der Tuberkelbazillen auf flüssigen Nährmedien nur in geringer Menge abgesondert.

Von der größten Bedeutung ist die Wirkung des aus den Tuberkelbazillen zu gewinnenden Tuberkulins. R. Koch machte die Beobachtung, daß ein tuberkulöses Meerschweinchen auf die Einbringung von lebenden Tuberkelbazillen in die Unterhaut ganz anders reagiert als ein gesundes. Während bei einem zum erstenmal mit Tuberkelbazillen geimpften Tier sich an der Impfstelle ein harter Knoten bildet, der bald aufbricht und sich in ein Geschwür verwandelt, das bis zum Tode bestehen bleibt, wird an der Stelle der zweiten nach 4—6 Wochen vorgenommenen Infektion (Reinfektion) die Haut nekrotisch. Nach Abstoßung des nekrotischen Gewebes bleibt eine flache Ulzeration zurück, die bald ausheilt, ohne daß es zu Weiterverbreitung der Erkrankung auf die Drüsen kommt. Werden größere Mengen von Tuberkelbazillen in abgetötetem Zustande einem tuberkulösen Meerschweinchen eingespritzt, so geht es unter Vergiftungserscheinungen nach einigen Stunden zugrunde, während sich bei einem gesunden Tier nur Abszeßbildung zeigt. In kleineren Mengen dagegen hatte in Kochs Versuchen die Injektion toter Tuberkelbazillen einen günstigen Einfluß auf das tuberkulöse Tier, insofern als sein Impfgeschwür sich verkleinerte und schließlich vernarbte, während die Drüsenschwellung abnahm.

Koch schloß hieraus, daß in den Bakterienleibern ein Stoff vorhanden ist, der von den Körperflüssigkeiten ausgelaugt zur Wirkung kommt. Er versuchte diesen Stoff zuerst aus den Bazillen zu extrahieren, indem er sie mit 4% Glyzerinwasser übergoß und dann auf den 10. Teil eindampfte. Später ging er wegen der besseren Ausbeute folgendermaßen vor:

Darstellung des Tuberkulins nach R. Koch. 100 ccm fassende Kölbchen mit flachem Boden werden zur Hälfte mit Kalbfleischbrühe unter Zusatz von 1% Pepton und 4—5% Glyzerin gefüllt. Die Bouillon wird so beimpft, daß ein kleines Stück der Aussaatkultur auf der Oberfläche der Flüssigkeit schwimmt, und darauf bei etwa 38° gehalten. Nach 6—8 Wochen langem Wachstum werden die

Kulturen auf dem Wasserbade auf den 10. Teil ihres ursprünglichen Volums eingedampft und die eingedickte Flüssigkeit zur Entfernung der extrahierten Bakterienleiber durch ein Ton- oder Kieselgurfilter geschickt.

Das fertige Tuberkulin (Alttuberkulin), das im wesentlichen noch heute nach diesem Verfahren hergestellt wird, ist dickflüssig und von dunkelbrauner Farbe. Es tötet 8—10 Wochen vorher infizierte tuberkulöse Meerschweinchen in der Menge von 0.01—0.4 ccm. Bei den getöteten Tieren zeigen sich starke Gefäßinjektionen in der Umgebung der Impfstelle und den ergriffenen Drüsen, ferner punktförmige bis hanfkorngroße schwärzlichrote Flecken unter der Oberfläche von Leber und Milz, die ebenfalls auf hochgradiger Blutfüllung in der Umgebung der hier gelegenen tuberkulösen Herde beruhen.

Die chemische Natur der Tuberkelbazillengifte ist ebensowenig sicher ergründet wie bei den übrigen Bakterientoxinen. Das Tuberkulin unterscheidet sich von den löslichen Toxinen der Diphtheriebazillen und Tetanusbazillen durch seine Widerstandsfähigkeit gegen Temperaturen bis zu 100°. v. Behring führt seine Wirksamkeit auf die darin enthaltene, von Ruppel isolierte Nukleinsäure (Tuberkulinsäure) zurück. Löwenstein und Pick fassen den wirksamen Stoff als ein Eiweißspaltprodukt ähnlich den Polypeptiden auf. Ihr mit Hilfe eiweißfreier Nährböden hergestelltes Tuberkulin gab keine Biuretreaktion: die wirksame Substanz war dialysabel und wurde durch Pepsinsalzsäure und Trypsinsoda zerstört.

Das Tuberkulin ist wegen seiner spezifischen Wirkung auf tuberkulöse Individuen ein wichtiges Mittel zur Erkennung der Tuberkulose bei den Menschen und Tieren. Nach der Injektion von nur $^1/_{10}$—1 mg des Alttuberkulins treten bei tuberkulösen Menschen Fieber (Allgemeinreaktion) und Hyperämie um die tuberkulösen Herde herum (Herdreaktion) neben mehr oder weniger ausgeprägten Reizerscheinungen an der Injektionsstelle, Schwellung sowie Rötung der Haut in näherer oder weiterer Umgebung der Einstichstelle (Stichreaktion) auf. Bei nicht tuberkulösen Menschen dagegen bleibt bei mehrfach größerer Menge jede Reaktion aus. Die Anwendung der subkutanen Probe bei Schlachttieren hat ergeben, daß man in etwa 97% der Fälle durch sie zu einer richtigen Diagnose kommen kann. Ihr Wert liegt darin, daß auch klinisch nicht manifeste Erkrankungen auf diese Weise ermittelt werden können.

Anstelle der subkutanen Anwendung ist jetzt vielfach die durch von Pirquet eingeführte kutane Tuberkulinprobe getreten. Bei ihr werden Allgemeinerscheinungen völlig vermieden: sie gestattet daher die Anwendung in größerem Maßstabe auch bei solchen Personen, die man nicht einer Allgemeinreaktion aussetzen will. Sie wird in der Weise ausgeführt, daß ein Tropfen Alttuberkulin auf die Haut des Vorderarmes gebracht und in diesem Tropfen mit einem Impfbohrer unter rotierenden Bewegungen die Haut oberflächlich skarifiziert wird. Bei tuberkulösen Individuen entsteht innerhalb 6 bis 15 Stunden eine Hyperämie der Haut mit Bildung einer leicht erhabenen Quaddel an der Stelle der Skarifikation. Zur Kontrolle wird gleichzeitig an einer anderen Stelle eine zweite Bohrung vorgenommen ohne Aufbringen von Tuberkulin. Eine Herdreaktion kommt bei der kutanen Anwendung des Tuberkulins nicht zustande. Der positive Ausfall beweist nicht, daß zurzeit ein fortschreitender tuberkulöser Krank-

heitsvorgang besteht, sondern nur, daß der betreffende Körper zu irgendeiner Zeit unter dem Einfluß von Tuberkelbazillen gestanden hat oder noch steht. Die v. Pirquetsche Reaktion ist daher ausgezeichnet geeignet, die Zahl der überhaupt mit Tuberkelbazillen infizierten Individuen unter der Bevölkerung zu ermitteln. Negativer Ausfall trotz bestehender Tuberkulose wird beobachtet bei kachektischen Individuen. Während der Erkrankung an einem akuten Exanthem (z. B. Masern, Scharlach) kann die Reaktionsfähigkeit der Haut vorübergehend aufgehoben sein.

Von Wolff-Eisner und Calmette ist die Konjunktivalreaktion (Ophthalmoreaktion) durch Einträufelung einer 1%igen Lösung von Alttuberkulin in den Bindehautsack empfohlen worden. Bei tuberkulösen Individuen entsteht an dem betreffenden Auge innerhalb 6—24 Stunden starke Hyperämie der Konjunktiva. Die Reaktion darf bei Augentuberkulose oder in Fällen bestehender oder früherer skrofulöser Augenerkrankungen niemals angewandt werden, auch nicht an einem früher bereits tuberkulinisierten gesunden Auge. Die Angabe, daß diese Reaktion im Gegensatze zu den übrigen Proben nur aktive tuberkulöse Prozesse anzeige, wird bestritten. Wegen der möglichen Gefährdung des Auges wird die Ophthalmoreaktion in der Humanmedizin weniger angewandt als in der Veterinärmedizin. Bei tuberkulösen Rindern entsteht eine sehr lebhafte Rötung des Auges mit starker eiteriger Sekretion. Zur Anwendung am Rinde wird viel benutzt das sogenannte Bovotuberkulol Merck, das aus bovinen Tuberkelbazillen hergestellt ist. Jedoch scheint die Ophthalmoreaktion an Zuverlässigkeit der subkutanen Probe nachzustehen.

Bei der intrakutanen Tuberkulinprobe nach Mendel, Mantoux und Moussu wird eine Tuberkulinverdünnung von 1:5000 in der Menge von 0,05—0,1 ccm mit einer feinen Kanüle in die oberflächlichen Hautschichten injiziert; nach 8 Stunden beginnt bei tuberkulösen Individuen Rötung und Schwellung der Impfstelle. Römer und Joseph haben diese Probe für die Anwendung an Tieren empfohlen, so z. B. nach Epilation der Haut für die experimentelle Tuberkulose der Meerschweinchen.

Die perkutane Anwendung (Salbenreaktion Moros) geschieht durch gründliche Einreibung einer aus gleichen Teilen Tuberkulin und Lanolin bereiteten Salbe an umschriebener Hautstelle der Brust- oder Bauchgegend. Es entstehen beim tuberkulösen Menschen nach 20—30 Stunden blasse Knötchen ohne Juckreiz oder rote Knötchen in geröteter Umgebung mit Juckreiz oder endlich starke Rötung, Knötchen- oder Bläschenbildung mit hochgradigem Juckreiz.

Anstelle des Alttuberkulins werden namentlich für therapeutische Zwecke andere Präparate aus den Tuberkelbazillen benutzt. Die Nebenwirkung der in der Bouillon enthaltenen und in das Tuberkulin übergehenden Albumosen suchte R. Koch zu vermeiden durch Herstellung „albumosenfreien Tuberkulins" nach Züchtung der Tuberkelbazillen auf eiweißfreien Nährböden mit Asparagin als Stickstoffquelle (Jochmann und Möllers).

Um die Stoffe des Bakterienleibes möglichst in unverändertem Zustande zu erhalten, zertrümmerte R. Koch die Tuberkelbazillen mechanisch, schwemmte sie dann im Verhältnis von 1:200 mit 50%igem Glyzerinwasser auf und benutzte die klare Flüssigkeit über dem ent-

standenen Bodensatz (Bazillenemulsion Neutuberkulin Koch). Von dieser Flüssigkeit ruft ein $^1/_{2000}$ ccm entsprechend 0,0025 mg Bazillensubstanz Temperatursteigerung bei tuberkulösen Menschen hervor, ein Beweis, wie äußerst gering die Mengen des wirksamen Stoffes sein müssen, die hier in Wirksamkeit treten.

Immunität.

Zur Erklärung der Tuberkulinwirkung müssen wir auf die Immunitätserscheinungen bei der Tuberkulose eingehen. Schon oben haben wir den grundlegenden Versuch R. Kochs erwähnt, daß ein tuberkulöses Meerschweinchen gegenüber einer subkutanen Reinfektion mit Tuberkelbazillen unempfänglich ist. Diese Unempfindlichkeit gegen lebende Tuberkuloseerreger ist jedoch verknüpft mit einer Überempfindlichkeit gegen die giftigen Leibesstoffe, denn ein tuberkulöses Meerschweinchen erliegt bei Einspritzung einer genügenden Menge abgetöteter Tuberkelbazillen unter akuten Vergiftungserscheinungen. Die ursprüngliche Kochsche Beobachtung ist später von verschiedenen Forschern, unter denen Roemer besonders hervorzuheben ist, erweitert worden. Es zeigte sich, daß tuberkulöse Meerschweinchen einer Reinfektion nicht nur widerstehen können, wenn diese subkutan erfolgt, sondern auch, wenn sie durch Fütterung, Inhalation oder natürliche Ansteckung durch Kontakt mit kranken Tieren geschieht. Voraussetzung ist allerdings, daß die Tiere nicht einer Reinfektion mit zu großen Mengen der Bazillen ausgesetzt werden. In den Versuchen von Krusius und Schieck zeigten ferner Kaninchen mit experimenteller Tuberkulose des einen Auges erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen eine Reinfektion des anderen Auges.

Es tritt also unter dem Einfluß der Tuberkuloseinfektion eine Umstimmung des Organismus auf. Diese erfolgt jedoch nur nach Infektion mit lebenden Tuberkelbazillen; es gelang bisher nicht, sie durch Injektion von toten Tuberkelbazillen oder von Tuberkulin zu erzeugen. Die Frage ist nur, ob man berechtigt ist, hier von einer Immunitätserscheinung zu sprechen, da der von der Erstinfektion herrührende Krankheitsprozeß nicht nur nicht abgelaufen ist, sondern trotz der Resistenz des Organismus gegen eine Reinfektion weiter fortschreitet. Anhaltspunkte dafür, daß sich unter dem Einfluß von Infektionen mit Tuberkelbazillen echte Immunität entwickeln kann, geben uns die Beobachtungen v. Behrings, dem es gelang, durch intravenöse Vorbehandlung mit abgeschwächten, getrockneten humanen Tuberkelbazillen Rindern einen Schutz gegen die nachfolgende Infektion mit bovinen Tuberkelbazillen zu verleihen und die Feststellungen von R. Koch und Schütz, die das gleiche Ziel durch Vorbehandlung mit Emulsionen humaner Tuberkelbazillen ohne vorangegangene Abschwächung erreichten.

Ferner spricht das Auftreten von Antikörpern im Blutserum von Tieren, die mit Tuberkelbazillen vorbehandelt sind, für den Eintritt echter Immunität. Außer der Bildung von Agglutininen, Präzipitinen und komplementbindenden Ambozeptoren, die allerdings für den Schutz des Organismus gegen die Infektion keine Bedeutung haben, kommen dem Blutserum immunisierter Tiere unter Umständen antiinfektiöse Eigenschaften zu (Roemer). Welcher Art die Stoffe sind, die diese bedingen, ob es sich, wie Kraus und Hofer annehmen,

um Bakteriolysine handelt oder um solche Antikörper, deren Wirkungsweise uns unbekannt ist, steht noch nicht fest. Auch gelingt es durchaus nicht mit der gleichen Regelmäßigkeit, ihre Bildung zu erzielen, wie bei anderen Mikroorganismen.

Immerhin liegt es nahe, auch die Überempfindlichkeit des tuberkulös infizierten Organismus als eine Art von Immunitätserscheinung zu deuten.

Von den älteren Theorien der Tuberkulinwirkung seien die von R. Koch und von P. Ehrlich genannt. Koch nahm eine direkte nekrotisierende Wirkung des Tuberkulins an, die sich da, wo durch das Wachstum von Tuberkelbazillen das Gewebe bereits mit nekrotisierenden Stoffen durchtränkt ist, besonders stark äußert. Ehrlich dachte sich den tuberkulösen Herd gewissermaßen von drei Zonen umgeben. Die innerste sei mit den Stoffwechselprodukten der Bazillen völlig durchtränkt, in der mittleren seien die Zellen bereits bis zu einem gewissen Grade durch sie geschädigt und in der äußeren seien sie noch unberührt. Die mittlere Zellschicht sollte gegen das injizierte Tuberkulin am meisten empfindlich sein und durch den auf sie ausgeübten Reiz die Reaktion ausgelöst werden, während das Tuberkulin die innerste nicht mehr, die äußerste noch nicht beeinflussen sollte. Wassermann und Bruck glaubten durch den Nachweis eines mit Tuberkulin als Antigen komplementbindenden Stoffes (Antituberkulin) in dem tuberkulös veränderten Gewebe die Erklärung gefunden zu haben. Dieser Stoff sollte dank seiner spezifischen Avidität das nach subkutaner Injektion dem Blute zugeführte Tuberkulin aus dem Blutstrom herausreißen und in den tuberkulösen Herd hineinziehen. Die Tuberkulin-Antituberkulinvereinigung sollte wie im Reagenzglase unter Komplementbindung von statten gehen. Die lokale Reaktion sollte die Folge sein und das im Herde sich konzentrierende Komplement dank seiner gewebseinschmelzenden Wirkung zur Erweichung des Herdes führen. Durch Resorption der dabei entstehenden Verdauungsprodukte sollte das Fieber zustande kommen. Diese Theorie gibt keine Erklärung für das Auftreten der Reaktion bei der lokalen Anwendung des Tuberkulins (Haut, Auge). Hierzu bedürfte es eines nicht nur im tuberkulösen Herd, sondern im ganzen Organismus verbreiteten Antikörpers.

Wolff-Eisner nahm das Vorhandensein von Lysinen im tuberkulösen Organismus an, die aus den mit dem Tuberkulin einverleibten Resten und Splittern von Tuberkelbazillen deren Endotoxine frei machen sollten.

v. Pirquet endlich deutet die Tuberkulinüberempfindlichkeit ähnlich wie die Serumkrankheit. Durch einen im tuberkulösen, nicht aber im normalen Organismus vorhandenen Antikörper soll beim Zusammentreffen mit dem Tuberkulin ein neuer giftiger Stoff entstehen.

Die Auffassung der Tuberkulinreaktion als Anaphylaxiereaktion erhält eine Stütze durch die Beobachtungen Friedbergers u. A., daß bei der Wechselwirkung von Tuberkelbazillen und Serum in vitro „Anaphylatoxin" gebildet wird. Eine in jeder Beziehung befriedigende Erklärung der Wirkung des Tuberkulins auf den tuberkulösen Organismus steht jedoch noch aus.

Die Verwertung der von dem tuberkulösen Individuum gebildeten Antikörper zur Serodiagnostik der Tuberkulose hat

noch keine befriedigende Ergebnisse geliefert. Agglutinine werden nicht regelmäßig von Tuberkulosekranken gebildet und außerdem haben die Untersuchungen von R. Koch ergeben, daß man hier mit einer Gruppenreaktion der säurefesten Bakterien überhaupt zu rechnen hat.

Sehr anregend haben die Forschungen A. Wrights gewirkt über die im Blutserum vorhandenen phagozytosebefördernden Stoffe (Opsonine) (s. S. 189). Zur Bestimmung des opsonischen Index wird die Wirkung des Krankenserums verglichen mit Normalserum, das am gleichen Tage mit Leukozyten und Tuberkelbazillen zusammengebracht wird. Der Index kann bei Tuberkulösen gegenüber Normalserum erhöht (> 1) oder erniedrigt (< 1) sein. Seine Schwankungen bei demselben Kranken, z. B. je nach Ruhe oder Bewegung und je nach der Behandlung besonders mit spezifischen Mitteln werden als Indikator für den Grad der mit der Erkrankung einhergehenden Giftresorption betrachtet. Zu starkes Absinken des Index soll bei spezifischen Kuren vermieden werden, da es als Ausdruck einer negativen Phase gilt, die als eine Zeit herabgesetzter Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Krankheitserreger anzusehen ist.

Die Komplementbindungsreaktion hat man ebenfalls zu diagnostischen Zwecken herangezogen. Als Antigen wurden Tuberkulin oder zerriebene Tuberkelbazillen oder Verreibungen tuberkulöser Gewebe benutzt. Gegenüber den letzteren will namentlich Hammer komplementbindende Stoffe im Serum tuberkulöser Menschen und Tiere nachgewiesen haben, die bei gesunden fehlten. Momose hat mit Alkali vorbehandelte und dann mit Chloroform entfettete Tuberkelbazillen als Antigen benutzt. Andere Beobachter halten die bisher benutzten Methoden nicht für ausreichend zu einer sicheren Diagnose.

Schutzimpfung. Behandlung.

Aktive Immunisierung gegen Tuberkelbazillen sind zur Bekämpfung der Rindertuberkulose versucht worden. v. Behring benutzt zu diesem Zweck Verreibungen getrockneter und dadurch abgeschwächter Tuberkelbazillen des Typus humanus (Bovovakzin). Das Mittel wird den Kälbern intravenös eingespritzt. Der dadurch bewirkte Immunitätsgrad ist nicht ausreichend, um die Tiere gegen eine Ansteckung unter natürlichen Verhältnissen auf die Dauer zu schützen. Ebensowenig ist ein für praktische Zwecke ausreichender Impfschutz zu erwarten von der Immunisierung mit nicht abgeschwächten lebenden humanen Tuberkelbazillen nach R. Koch und Schütz (Tauruman). Wenn auch nach den vorliegenden Ergebnissen eine gewisse Erhöhung der Widerstandskraft der schutzgeimpften Tiere erreicht wird, so ist ohne Unterstützung durch hygienische Maßnahmen, die sich zur Herabsetzung der Infektionsgelegenheit eignen (Ausmerzen der Tiere mit offener Tuberkulose, besonders der eutertuberkulösen Kühe) eine erfolgreiche Bekämpfung der Rindertuberkulose **nicht zu erwarten.**

Die Verwendung lebender Bazillen zur Schutzimpfung der Rinder hat auch den Nachteil, daß sie sich im Rinderkörper noch lange Zeit nach der Injektion (nach Weber, Titze und Jörn bis zu $2^1/_2$ Jahren) lebend halten können. Die hierdurch bedingte Infektionsgefahr für Menschen, die mit dem Fleisch solcher Tiere in Berührung kommen, sucht Klimmer zu vermeiden durch Anwendung seines Antiphymatol genannten Mittels, eines vermutlich aus sogenannten Kaltblüter-

tuberkelbazillen bestehenden Präparates, die schon früher von F. F. Friedmann zu Schutzimpfungszwecken benutzt waren. Die Ergebnisse sind unbefriedigend.

Von sonstigen Methoden, Immunität zu erzeugen, mögen erwähnt sein die Versuche Calmettes, durch intravenöse Injektion von Rinderbazillen, die durch Wachstum auf Rindergalle abgeschwächt waren, zu schützen und die Schilfsackmethode Heymans (Einbringen in einen Schilfsack eingeschlossener Tuberkelbazillen unter die Haut von Kälbern). An kleineren Versuchstieren prüfte Levy die Wirkung von Tuberkelbazillen, die durch Glyzerin, Galaktose, Harnstofflösungen abgeschwächt waren.

Über die spezifische Therapie der Tuberkulose ist seit der Entdeckung des Tuberkulins durch R. Koch im Jahre 1890 eine ungeheure Literatur erwachsen, ohne daß es gelungen wäre, über den Wert einer spezifischen Behandlung der Krankheit zu einer Übereinstimmung der Meinungen zu kommen.

Die zweifellos vorhandene Einwirkung der Tuberkulininjektion auf den kranken Körper, die sich im Auftreten der lokalen Reaktion äußert (s. o.), berechtigte zu der Hoffnung, daß auf diese Weise Heilungsvorgänge eingeleitet oder unterstützt werden könnten. Die beobachtete Einschmelzung des tuberkulösen Gewebes kann zu seiner Ausstoßung führen und damit eine Abgrenzung des Herdes nach Entfernung der erkrankten Teile einleiten. Dieser Verlauf ist aber nur zu erwarten bei oberflächlicher Lage der Herde, z. B. bei offenen Lungenherden, bei Erkrankung des Nierenbeckens oder der Blase, bei Lupus der Haut. Bei geschlossenen Herden, z. B. der Lungen, der Drüsen, der Gelenke usw. würde eine allmähliche Resorption oder Verkalkung oder Abkapselung durch Bindegewebe erfolgen müssen, wie sie bei der spontanen Heilung der Tuberkulose eintritt. Die Ansicht, daß das Alttuberkulin diese Vorgänge befördert, wird von den Anhängern der Tuberkulinbehandlung ebenso lebhaft vertreten, wie es von den Gegnern bestritten wird. Letztere führen als wesentlichstes Bedenken an, daß man es nicht in der Hand habe, den Reiz der Reaktionswelle so abzustimmen, daß er nicht mehr schadet als nützt. Allgemein wird der Beginn der Behandlung mit Bruchteilen von Milligrammen und vorsichtiges Abwarten des Ablaufes der Reaktion vor erneuter Injektion als notwendig bezeichnet. Darüber herrscht Übereinstimmung, daß der Erfolg einer Tuberkulinkur durch gleichzeitige hygienisch-diätetische Behandlung (Freiluftkur) gesteigert oder überhaupt ermöglicht wird. Auch die Verbindung mit der Röntgenbestrahlung (chirurgische Tuberkulose, Wilms) oder Heliotherapie verspricht bessere Erfolge. Voraussetzung jeder wirksamen Therapie ist die Ausdehnung über möglichst lange Zeit bei gleichzeitiger Fernhaltung der Schädlichkeiten, die durch schlechte Wohnungsverhältnisse, mangelhafte Ernährung, Berufstätigkeit gegeben sein können. Daß aber hierin ein Haupthindernis für die erfolgreiche Behandlung gerade derjenigen Bevölkerungsklassen besteht, die ihrer am meisten bedürfen, liegt auf der Hand. Auch die Lungenheilstätten bieten keine Lösung dieser Schwierigkeit, da ihrer Ausdehnung durch die hohen Kosten Grenzen gezogen sind. Petruschky empfiehlt die ambulante Behandlung mit Tuberkulin bei Frühstadien der Krankheit, besonders im Kindesalter.

Der Entdecker des Tuberkulins ist bis zu seinem Tode bemüht gewesen, die spezifische Therapie der Tuberkulose zu verbessern. In gleicher Richtung haben sich die Arbeiten v. Behrings bewegt. Als Ziel schwebte ihnen, wie zahlreichen anderen Forschern, die Gewinnung

eines Präparats aus Tuberkelbazillen vor, das, ohne starke Reizerscheinungen hervorzurufen, imstande ist, immunisierend zu wirken. Zu diesem Zweck ist z. B. die „Bazillenemulsion Neutuberkulin Koch" — eine Aufschwemmung zerriebener Tuberkelbazillen in Glyzerinwasser — bestimmt (s. o. S. 458).

Die Versuche, durch Mischung von Tuberkelbazillen mit Ölseifen (Noguchi und Zeuner) oder durch Aufschließung der Tuberkelbazillen in Lezithin, Neurin usw. (Much und Deycke) immunisierende Präparate zu gewinnen, sind ebenfalls mit Rücksicht auf die Möglichkeit der Anwendung zur Behandlung kranker Menschen unternommen. Überhaupt versucht man in neuerer Zeit die lipoiden Stoffe aus den Tuberkelbazillen zur Immunisierung zu verwenden, um die Bildung lipolytischer Antikörper anzuregen.

Die Anwendung des Serums vorbehandelter Tiere ist u. a. von Maragliano und Marmorek versucht worden. Auf die besonders in neuester Zeit bearbeitete Heliotherapie, ferner die Chemotherapie der Tuberkulose kann hier nicht näher eingegangen werden.

Pathogenese.

Bei dem heutigen Stande der Therapie muß um so mehr Gewicht auf eine rationelle Prophylaxe gelegt werden. Vorbedingung für ihre erfolgreiche Durchführung ist die Kenntnis der Ansteckungsquellen. Als Infektionsquellen für die Verbreitung der Tuberkulose kommen der an Tuberkulose erkrankte Mensch und das tuberkulöse Tier in Frage.

Der Tuberkelbazillus, der mit Ausscheidungen tuberkulöser Menschen oder Tiere in die Außenwelt gelangt, kann sich hier, wie wir oben gesehen haben, unter natürlichen Bedingungen nicht vermehren, wohl aber eine Zeit lang lebensfähig halten. Da er eine größere Widerstandsfähigkeit gegen schädigende Einflüsse besitzt als andere Bakterien, so kann er länger als diese in trockenem Zustande, wie z. B. im Staub, lebend bleiben. Trotzdem ist, wie Cornet nachgewiesen hat, der Tuberkelbazillus nicht überall verbreitet (ubiquitär), sondern er findet sich namentlich in der nächsten Umgebung schwindsüchtiger Menschen. Wenn diese mit ihrem Auswurf unsauber umgehen, ihn auf den Boden entleeren, Gebrauchsgegenstände, Möbel, Kleider mit ihm beschmutzen, können die Tuberkelbazillen in den Zimmerstaub übergehen und mit aufgewirbeltem Staub von gesunden Personen eingeatmet werden. Auch die Gelegenheit zur Infektion der Schleimhäute in Form der sogenannten Schmutz- und Schmierinfektion durch Berührung mit solchem Staub ist namentlich für Kinder, die beschmutzte Finger oder Gegenstände in den Mund führen, gegeben (Kriechinfektion).

Flügge hat nachgewiesen, daß nicht nur mit dem Auswurf Tuberkelbazillen in die Außenwelt gelangen, sondern daß manche Schwindsüchtige beim Husten, Niesen, lautem Sprechen feinste, mit Tuberkelbazillen beladene Flüssigkeitströpfchen in die Luft schleudern, die sich hier eine Zeitlang schwebend erhalten und von anderen Menschen eingeatmet werden können (Tröpfcheninfektion). Allerdings sind nicht alle Phthisiker „Bazillenstreuer" (etwa 30—40%) und nur die Luft in der nächsten Nähe des betreffenden Kranken (auf etwa 1—1½ m) ist infektiös. Daher ist ein nahes Zusammenleben mit einem Schwindsüchtigen, wie es z. B. in überfüllten Wohnungen gegeben ist, Vorbedingung für eine Übertragung auf diesem Wege. Im Freien dagegen ist die Gefahr sowohl der Einatmung des Staubes als der Tröpf-

chen sehr gering. Im Straßenstaub haben sich Tuberkelbazillen nicht nachweisen lassen; sie gehen hier unter dem Einfluß des Sonnenlichtes schnell zugrunde.

Eine Ansteckungsgefahr kann nur von denjenigen Menschen ausgehen, die an einer offenen Tuberkulose, besonders der Lunge, leiden; geschlossene Herde führen nicht zur Ausscheidung der Ansteckungskeime. Erkrankungen anderer Organe, die mit der Absonderung bazillenhaltiger Sekrete verlaufen, kommen neben der Gefahr, die von dem oft äußerst bazillenreichen Auswurf der Phthisiker ausgeht, kaum in Betracht. Höchstens wäre hier Ausscheidung der Tuberkelbazillen mit dem Urin und die Möglichkeit der Übertragung durch die Milch tuberkulöser Mütter auf Säuglinge zu berücksichtigen.

Bei den Tieren dient offene Tuberkulose der Lungen als Ansteckungsquelle für andere Tiere. In überfüllten Ställen, in denen z. B. Rinder nebeneinander oder sich mit den Köpfen gegenüber stehen, wird die Krankheit leicht durch Anhusten von Tier zu Tier übertragen. Wichtiger noch ist die offene Tuberkulose des Euters. Die Milch eutertuberkulöser Kühe enthält Tuberkelbazillen oft in ungeheuerer Menge und führt zur Ansteckung der Saugkälber in Form der Fütterungstuberkulose.

Auch durch Genuß roher Kuhmilch kann die Tuberkulose auf den Menschen übertragen werden. Die Bedeutung dieser Quelle für die Verbreitung der Tuberkulose wird verschieden eingeschätzt. Seitdem wir die verschiedenen Typen von Tuberkelbazillen kennen und unterscheiden gelernt haben, bietet sich die Möglichkeit, durch Bestimmung des Bazillentypus in einem gegebenen Falle zu entscheiden, ob die Ansteckungsquelle in einem tuberkulösen Menschen oder Tier zu suchen ist. Bei den hierauf gerichteten Untersuchungen, die sich jetzt bereits auf mehr als anderthalbtausend Fälle erstrecken, hat sich herausgestellt, daß ein gewisser Prozentsatz von menschlichen Tuberkulosefällen auf Infektion mit Tuberkelbazillen des Typus bovinus beruht und demnach den Verdacht tierischen Ursprungs infolge des Genusses animalischer Nahrungsmittel erweckt. Dieser Anteil ist bei Kindern größer als bei Erwachsenen und ist bei den verschiedenen Lokalisationen und in verschiedenen Ländern nicht gleich. Die größte Seltenheit ist der Befund boviner Bazillen bei Lungenschwindsucht, häufiger ist er bei den Erkrankungen derjenigen Drüsengruppen, die der Infektion durch Nahrungsmittel ausgesetzt sind, wie die Halsdrüsen und Mesenterialdrüsen. Aber auch bei diesen Formen werden sie im ganzen seltener gefunden als die Bazillen des Typus humanus. Für die Entstehung solcher Deglutitionstuberkulosen kommen eben auch aerogen aufgenommene Keime in Betracht und ferner muß die Besudelung von Nahrungsmitteln bei der Bereitung und Gewinnung und im Handel (z. B. Milch), Infektion von Eßgeräten u. dgl. mit Tuberkelbazillen menschlicher Herkunft berücksichtigt werden.

Bei der Einschätzung der Gefahr, die dem Menschen von der Milch eutertuberkulöser Kühe droht, ist auch zu beachten, daß die bovinen Bazillen sich hauptsächlich bei solchen Tuberkuloseformen finden, die an sich nicht oder nur selten zum Tode führen. Gerade die Mesenterialdrüsentuberkulose, bei der etwa in der Hälfte der Fälle bovine Tuberkelbazillen gefunden werden, besteht häufig ohne Erscheinungen hervorzurufen und wird erst auf dem Sektionstisch bei Personen festgestellt, die an anderen Krankheiten gestorben sind. Zu der Sterblichkeit an Tuberkulose tragen die bovinen Infektionen nach den bisherigen

Untersuchungen nur wenig bei. Vielleicht beruht dies darauf, daß der bovine Keim für den Menschen nicht die hohe Virulenz besitzt, die er den Tieren gegenüber zeigt. Dafür sprechen die Ergebnisse einer vom Kaiserlichen Gesundheitsamt durchgeführten Sammelforschung, die sich auf alle Fälle erstreckt, in denen die Milch nachweislich eutertuberkulöser Kühe längere Zeit von Menschen roh genossen wurde: von 673 Personen, unter denen 246 Kinder waren, erkrankten im Verlaufe von 2—6 Jahren nur zwei Kinder im Alter zwischen 1 und 2 Jahren an gutartig verlaufender Tuberkulose der Halsdrüsen.

Fleisch tuberkulöser Tiere spielt als Infektionsquelle für den Menschen kaum eine Rolle, da es nur selten der Sitz tuberkulöser Veränderungen ist. Der Genuß tuberkulös veränderter Organe von Schlachttieren kann durch sorgfältige Fleischbeschau ausgeschlossen werden.

Die Tuberkulose des Geflügels geht nur äußerst selten auf den Menschen über. Unter den erwähnten anderthalbtausend Fällen fanden sich nur dreimal Tuberkelbazillen des Typus gallinaceus.

Die Ansteckungsgefahr, die von einem Menschen mit offener Tuberkulose ausgeht, erstreckt sich nach dem Gesagten in erster Linie auf die Personen seiner näheren Umgebung, d. i. seine Angehörigen. So kommt es, daß die Tuberkulose als Familienkrankheit auftritt. Diese Tatsache hat zu der Ansicht geführt, daß es sich hier um ein vererbbares Leiden handelt.

Die Vererbbarkeit der Tuberkulose wird heute namentlich von v. Baumgarten verfochten, der sie als Gennaeogenese bezeichnet. Daß ein Fötus vor der Geburt mit Tuberkelbazillen infiziert werden kann, haben wir oben gesehen. Baumgarten nimmt an, daß dies sehr häufig geschieht. Dabei soll der durch das Plazentarblut oder durch germinative Infektion des Eies in den Fötus geratene Bazillus nicht nur während des Fötallebens latent bleiben, sondern auch nach der Geburt beliebig lange Zeit im Körper vegetieren können, ohne zu manifester Erkrankung zu führen. Diese Theorie setzt sich u. a. über die Tatsache hinweg, daß der Säuglingskörper den eingedrungenen Tuberkelbazillen gegenüber wenig Widerstandskraft besitzt und daß daher eine Latenz gerade in diesem Alter am wenigsten wahrscheinlich ist. Außerdem spricht die Lokalisation der Tuberkulose in den Respirationsorganen für die postfötale Infektion der Kinder. Die Bedeutung der Gennaeogenese für die Verbreitung der Tuberkulose wird daher von den meisten Forschern nur gering eingeschätzt.

Trotzdem hört man oft von „hereditärer Belastung“ und von „hereditärer Disposition“ in dem Sinne sprechen, daß die Abstammung von tuberkulösen Agnaten einen Menschen empfänglicher für Tuberkulose machen soll. Soweit man dabei an besondere Eigentümlichkeiten der Körperzellen und Körperflüssigkeiten denkt, steht der Beweis für das Vorkommen einer solchen angeborenen Disposition völlig aus. Dagegen kommen vererbbare Anomalien des Körperbaues bei Phthisikern vor, denen ein prädisponierender Einfluß zugeschrieben wird. Als solche gelten der Thorax phthisicus, dessen Entstehung jedoch von vielen mehr als Folge wie als Ursache der Erkrankung betrachtet wird und ferner Anomalien der oberen Thoraxapertur (Freund, Hart), die durch eine angeborene Verkürzung des Knorpels

der ersten Rippe bedingt sind. Besonders die Erscheinung, daß bei Erwachsenen die Lungenspitzen vorzugsweise der Sitz der Krankheit sind, wird auf den Einfluß solcher Eigentümlichkeiten des anatmischen Baues zurückgeführt. Nach Bacmeister gelingt es, bei Kaninchen, bei denen man künstlich eine Anomalie der oberen Thoraxapertur erzeugt hat, nach Impfung mit Tuberkelbazillen eine Lungenerkrankung zu erzeugen, bei der sich im Gegensatz zu dem gewöhnlichen Verlauf der Infektion bei diesen Tieren der menschlichen Phthise ähnliche Veränderungen (Höhlenbildungen) entwickeln.

Die mit einer derartigen „erblichen mechanischen Disposition" (Cornet) Behafteten würden trotzdem einer Ansteckung entgehen, wenn sie jeder Ansteckungsgefahr entrückt würden. Andererseits gibt es genug Anhaltspunkte dafür, daß es einer Disposition zum Zustandekommen der Erkrankung nicht bedarf. Vielmehr ist es die Gelegenheit zur Infektion (Exposition), die in erster Linie das Schicksal der disponierten wie der nicht disponierten Personen bestimmt. Die Tatsache, daß in der Familie eines Schwindsüchtigen ein Mitglied nach dem anderen an Tuberkulose erkrankt, ist nicht auf erbliche Belastung, sondern darauf zurückzuführen, daß eins nach dem anderen mit Tuberkelbazillen infiziert wird. Der Beweis für die ausschlaggebende Bedeutung einer erblichen Disposition für die Verbreitung der Tuberkulose ist bisher nicht erbracht. Wir müssen annehmen, daß jeder Mensch, der einer Infektion mit Tuberkelbazillen ausgesetzt ist, auch an Tuberkulose erkranken kann.

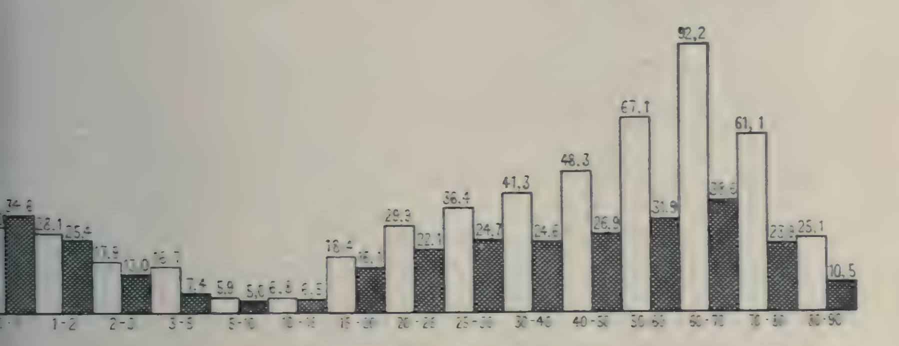
Dagegen wird der Verlauf der Infektion durch verschiedene Faktoren wesentlich beeinflußt. In erster Linie spielt das Lebensalter eine Rolle.

Die Beteiligung der verschiedenen Altersklassen an der Tuberkulosesterblichkeit läßt sich erkennen, wenn man die Zahl der an Tuberkulose Gestorbenen auf die Zahl der in den einzelnen Altersklassen lebenden Personen berechnet.

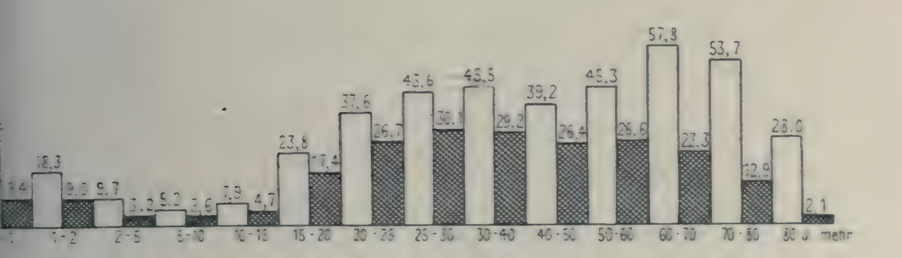
Die beiden (folgenden) Diagramme veranschaulichen die Sterbeziffern an Tuberkulose auf 10000 Lebende jeder Altersklasse im Königreich Preußen (sämtliche Sterbefälle von Tuberkulose nach Dietrichs Berechnungen) und im Großherzogtum Baden (Sterbefälle an Lungenschwindsucht einschließlich Miliartuberkulose und allgemeine Tuberkulose). Die Diagramme ermöglichen einen Vergleich mit der früheren Sterblichkeit. Die weißen Säulen zeigen die durchschnittliche jährliche Sterblichkeit in den Jahrfünften 1876—80 in Preußen und 1881—85 in Baden, die schwarzen desgleichen in Preußen für 1901—05, in Baden 1906—10. Aus beiden Diagrammen ergibt sich eine geringere Häufigkeit der Sterbefälle zwischen dem 2.—15. Lebensjahr gegenüber dem Alter von 1—2 und nach 15 Jahren. Die größte Sterblichkeit liegt in Preußen in beiden Jahrfünften in dem Alter zwischen 60 bis 70 Jahren; in Baden lag sie früher ebenfalls zwischen 60 und 70 Jahren, ist aber jetzt zwischen 20 und 60 Jahren ziemlich gleich mit dem Gipfel zwischen 25 und 30 Jahren. In Preußen ist eine erhebliche Abnahme nur im Alter von 3—5 Jahren und jenseits des 20. Lebensjahres zu erkennen. In Baden ist sie in allen Altersklassen vorhanden (auch wenn man außer den Schwindsuchtsfällen die Tuberkulose anderer Organe berücksichtigt (Dresel) (Fig. 1 u. 2).

Die Formen, in denen die Tuberkulose im Kindesalter auftritt, sind verschieden von der Krankheit der späteren Lebensjahrzehnte. Während bei den Erwachsenen die Lungenschwindsucht alle anderen Formen weit übertrifft, wird sie bei Kindern nur selten beobachtet. Dagegen ist im Kindesalter die Drüsentuberkulose, die Tuberkulose der Knochen und Gelenke, die Miliartuberkulose, die tuberkulöse Meningitis verbreiteter.

Über die Häufigkeit der tuberkulösen Infektion im Kindesalter ibt uns die nachstehende Zusammenstellung der Ergebnisse von Kindersektionen in deutschen Krankenanstalten (nach Ascher) ein



ig. 1. Preußen. Sterblichkeit an Tuberkulose. Jahrfünft 1876—1880: ☐ 901—1905: ▩ im jährlichen Durchschnitt auf 10000 Lebende jeder Altersklasse berechnet (nach Zahlen von Dietrich).



ig. 2. Baden. Sterblichkeit an Lungenschwindsucht (einschl. Miliartuberkulose und allgemeiner Tuberkulose). Jahrfünft 1881—1885: ☐ 1906—1910: ▩ n jährlichen Durchschnitt auf 10000 Lebende jeder Altersklasse berechnet

Bild. Danach fanden sich tuberkulöse Veränderungen in Leichen von Kindern im Alter von

unter 1 Jahr	. . in	6,2%
1—5 Jahren	. . „	33,6%
5—10 „	. . „	61,3%
10—15 „	. . „	75,3%

Diese Zahlen umfassen sowohl die Fälle, in denen die Tuberkulose odesursache war, als diejenigen, bei denen sie einen bei der Sektion rhobenen Nebenbefund darstellte.

In der folgenden Zusammenstellung von Hamburger sind die n Wiener Krankenhäusern bei Sektionen ermittelten Fälle von Tuberkulose, und zwar in Reihe I die Gesamtzahl (letale und latente Tuberkulose in Prozenten sämtlicher Sektionen), Reihe II nur die latenten

Tuberkulosen (in Prozenten der Sektionen nicht an Tuberkulose ge storbener Kinder) aufgeführt.

I. (Gesamtzahl). 0—1 J.: 15,4%; 2 J.: 40%; 3—4 J.: 60% 5—6 J.: 56%; 7—10 J.: 63%; 10—14 J.: 70%.

II. (latente Tuberkulose). 0—1 J.: 1,8%; 2 J.: 17%; 3—4 J. 30%; 5—6 J.: 34%; 7—10 J.: 35%; 10—14 J.: 53%.

Die Zusammenstellungen zeigen, daß im ersten Lebensjahre di Zahl der letalen die der latenten Erkrankungen weit überwiegt, da aber später die Zahl der latenten Tuberkulosen mehr und mehr an steigt. Das bedeutet, daß die Infektion eines Säuglings mit Tuberkulos fast stets letal verläuft, daß aber in den späteren Kinderjahren di Infektion häufig nicht zu einer manifesten Erkrankung führt.

Noch durch eine andere Methode, nämlich die Tuberkulinreaktion hat sich feststellen lassen, daß die Zahl der lebenden tuberkulöse Kinder mit den Lebensjahren ansteigt. Hamburger hat ermittelt daß die Kinder der Wiener Bevölkerung bis zum 14. Lebensjahr scho zu 94% eine positive Kutan- oder Stichreaktion geben. Unter länd lichen Verhältnissen scheint diese Zahl geringer zu sein; so fand Hillen berg im Alter von 15 Jahren nur etwa 45% (an einem anderen Or 36,4%) und Feer bei einem mehr ländlichen und mittelstädtische Material in der Heidelberger Kinderklinik 53% positive Reaktionen Immerhin geht aus allen Beobachtungen hervor, daß die Kinder de ärmeren Bevölkerung besonders in den Großstädten stark mit Tuber kulose durchseucht sind.

Eine latente Infektion kann während des Kindesalters völli ausheilen. Sie kann jedoch unter dem Einfluß von Schädigunge die den Körper treffen, plötzlich manifest werden. Als solche Schäd lichkeiten kennen wir namentlich Erkrankungen an anderen Infektions krankheiten, besonders Masern und Keuchhusten, sowie alle Ein wirkungen, die erfahrungsgemäß die Widerstandskraft des Körpe gegen Infektionen herabsetzen, wie Unterernährung, Mangel an Lich und Luft in den Wohnungen, körperliche Überanstrengung, Traume

In den letzten Jahren hat mehr und mehr die Anschauung An hänger gewonnen, daß die in der Kindheit aufgenommenen Tuberke bazillen oft erst beim Erwachsenen zu manifesten Erkrankunge führen, ja, daß die Schwindsucht des Erwachsenen sich nu entwickeln kann auf dem Boden einer in der Kindheit erworbene Infektion. v. Behring hat diese Meinung mit besonderem Nachdruc vertreten und in die Worte gekleidet, „die Schwindsucht ist nur da Ende eines dem Schwindsuchtskandidaten an der Wiege gesungene Liedes". Er verlegt die erste Infektion in das Säuglingsalter un glaubt, daß die Tuberkelbazillen zu dieser Zeit durch die Schleimha des Digestionstraktus in den Körper eindringen.

Daß der Erwachsene an Lungenschwindsucht erkrankt, beru nach dieser Ansicht auf einer Reinfektion der Lungen. Diese kan entweder endogen entstehen, d. h. durch Tuberkelbazillen, die au einem schon von der Kindheit her vorhandenen Herd in die Lunge einwandern (metastasierende Autoinfektion Römers) od exogen durch frisch aufgenommene Tuberkelbazillen (Superinfek tion, additionelle Infektion v. Behrings). Endlich komm auch die Exazerbation (Hamburger) eines aus der Kindhe stammenden Lungenherdes unter dem Einfluß von Schädlichkeite

ie den Erwachsenen treffen, in Frage. Als Beispiele endogener Reinfektion kann man das Auftreten von Gelenktuberkulose im Anschluß an ein Trauma ansehen, das bedingt wird durch nachträgliche Einwanderung von Bazillen aus einem latenten Drüsenherd in das erletzte Gelenk. Ähnlich denkt sich Römer die endogene Infektion er Lungen, die beim Erwachsenen dank der durch die Kindheitsnfektion erworbenen Widerstandsfähigkeit zur Entwicklung einer mehr hronisch verlaufenden Erkrankungsform, eben der Phthisis, führt. Manche nehmen auch an, daß bei einem an latenter Tuberkulose eidenden im Blute Tuberkelbazillen kreisen (vgl. jedoch S. 453) oder n den Geweben lagern können und erst bei Schädigung der Gewebe hre krankmachende Wirkung entfalten.

Daß eine in der Kindheit vorausgegangene Infektion mit Tuberkelazillen für den Verlauf einer späteren Neuinfektion nicht gleichgültig t, scheint aus den Beobachtungen an Personen hervorzugehen, die um erstenmal als Erwachsene Gelegenheit zur Infektion mit Tuberkelazillen bekommen. Steppenbewohner, Neger, Indianer, die mit einer tädtischen tuberkulosedurchseuchten Bevölkerung erstmals als Erachsene in Berührung kommen, gehen oft besonders akut an uberkulose zugrunde.

Die Annahme einer exogenen Reinfektion setzt voraus, aß bei tuberkulös infizierten Individuen ein erneutes Eindringen der Keime in den Körper von außen her zur Entwicklung der Schwinducht führt. Besonders eine häufig wiederholte Aufnahme der Keime ird die von der Erstinfektion her bestehende relative Unempfindlicheit gegen Reinfektion vermindern.

Das Zustandekommen der Phthise beim Erwachsenen setzt hierach eine Art von Allergie oder einen labilen Immunitätszustand vorus, dessen Grad die Empfänglichkeit des Individuums für die Renfektion bestimmt. Die extremsten Anhänger dieser Anschauungen alten die Erkrankung eines Erwachsenen ohne vorausgegangene Kindheitsinfektion überhaupt für ausgeschlossen. Daß diese Ansicht icht richtig ist, beweist das oben erwähnte Verhalten der Neger usw. egen eine Tuberkuloseinfektion. Auch die Beobachtung, daß in Familien, die sich aus völlig gesunden Erwachsenen zusammensetzen, n Anschluß an die Einschleppung des Infektionskeims durch einen n den Familienkreis eintretenden Schwindsüchtigen die Tuberkulose ich plötzlich ausbreiten und ein Mitglied nach dem anderen dahinaffen kann, zwingt zu ihrer Ablehnung.

Epidemiologie.

Bei dem männlichen und weiblichen Geschlecht veriuft die Sterblichkeitskurve der Tuberkulose in den verschiedenen ltersklassen verschieden. Während die Todesziffern in den meisten ltersklassen beim männlichen Geschlecht höher sind als beim weibchen, übertrifft die Sterblichkeit des weiblichen Geschlechts die des männlichen im Alter von 2—20 Jahren (Cornet). In Baden hat nach Dresel die Schwindsuchtssterblichkeit der Frauen ihren Gipfel schon n der Altersklasse von 25—30 Jahren erreicht, während bei den Männern ie Kurve noch bis zum 6. Jahrzehnt ansteigt. Diese Erscheinung ängt vermutlich mit einer geringeren Widerstandsfähigkeit des weibchen Geschlechts während der Entwicklungsjahre und des gebär-

fähigen Alters zusammen. Zweifellos kann die Schwangerschaft den Verlauf einer Tuberkuloseinfektion ungünstig beeinflussen. Ferner spielt die Fabrikarbeit der Frau mit ihren ungünstigen Einflüssen gerade in der Zeit zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr eine Rolle. Später tritt sie bei den Frauen mehr in den Hintergrund, bei den Männern dagegen dauert sie auch dann noch an. Also werden sich Berufseinflüsse bei den letzteren noch in den späteren Jahrzehnten bemerkbar machen müssen.

Soziale Bedingungen sind von der größten Bedeutung für die Verbreitung der Tuberkulose.

Wir sahen oben, daß die Infektionsgefahr innerhalb geschlossener Räume und bei innigem Zusammenleben mit einem an offener Tuberkulose erkrankten Menschen am größten ist. Daher übt die Beschaffenheit der Wohnung einen wichtigen Einfluß aus; man hat sogar die Tuberkulose als Wohnungskrankheit bezeichnet. Die vielfach trostlosen Wohnungsverhältnisse mit ihrer Überfüllung, schlechten Belichtung und Lüftbarkeit, Übelstände, die gleichzeitig der Unsauberkeit Vorschub leisten, lassen die Verbreitung der Tuberkulose gerade in den Großstädten erklärlich erscheinen. Aber auch in den Mittel- und Kleinstädten und auf dem Lande spielt das Wohnungselend eine Rolle. Besonders das Fehlen eigener Schlafräume beeinflußt den Gesundheitszustand der Bewohner (auch auf dem Lande, Dörner) in ungünstigster Weise und der Mangel an Betten erhöht die Ansteckungsgefahr. Nach Feststellungen von Bruck und Steiner in Breslau kamen vor in Prozent der untersuchten Familien:

	bei genügender Bettenzahl	bei ungenügender Bettenzahl
Sichere Tuberkulosefälle . .	12%	30,7%
Tuberkuloseverdacht	18%	40,9%
Keine Tuberkulose	70%	28,4%

Neben der Wohnung ist die Ernährung zu berücksichtigen, deren Bedeutung für den Verlauf einer Tuberkuloseinfektion wir oben erwähnt haben. Auf beide Faktoren, Wohnung und Ernährung, wirken die Lohnverhältnisse maßgebend ein. Die ärmere Bevölkerung wird daher stets von der Krankheit schwerer heimgesucht als die wohlhabenderen Klassen. In Schweden z. B. betrafen 54,7% der Tuberkulosefälle die ärmeren, 37% die minderbegüterten und nur 8,3% die wohlhabenden Familien.

Die Angehörigen mancher Berufe sind besonders gefährdet. Alle Beschäftigungen, bei denen Staub in größerer Menge eingeatmet wird, erhöhen die Ansteckungsgefahr. Am größten ist die Sterblichkeit an Tuberkulose in der Steinindustrie und bei den Metallschleifern, die unter Umständen bei gebückter Körperhaltung der Einatmung spitzigen, leicht Verletzungen der Schleimhäute setzenden Staubes ausgesetzt sind. Manche Arten von Metallstaub üben neben der mechanischen auch noch Giftwirkung aus und setzen dadurch die Widerstandsfähigkeit des Körpers herab (Bleistaub). Vegetabilischer und animalischer Staub sind wegen ihrer Flugfähigkeit geeignet als Träger der Ansteckungskeime zu dienen.

Daneben spielt die Tröpfcheninfektion bei nahem Zusammenarbeiten in geschlossenen Räumen eine verhängnisvolle Rolle.

Eine besonders hohe Sterblichkeit an Tuberkulose zeigten früher die Krankenpflegeorden (Cornet); die Erkenntnis der Gefahr hat hier bereits erfreuliche Besserung gezeitigt.

Prophylaxe.

Die Prophylaxe ist nach dem Gesagten in erster Linie gegen die Ansteckungsgefahr zu richten. Welche Ansichten man auch über Eingangspforten, über Disposition, über die spezielle Pathogenese der Schwindsucht haben mag, die Exposition wird man stets als das Ausschlaggebende für die Verbreitung der Krankheit ansehen und ihre Verhütung als wichtigstes Ziel anstreben müssen.

Der Schwerpunkt ist auf die Bekämpfung der Ansteckung von Mensch zu Mensch in der Familie und in der Berufstätigkeit zu legen. Dem gegenüber tritt die Verhütung der Übertragung von Tier zu Mensch an Wichtigkeit zurück. Dennoch sollte die Bekämpfung der Rindertuberkulose energisch betrieben werden. Die Ausmerzung der Tiere mit Eutertuberkulose dient neben dem Interesse des Landwirts auch dem der Volksgesundheit. Nur darf man nicht erwarten, daß damit die Tuberkulose als Volkskrankheit erfolgreich bekämpft werden kann. Das Beispiel von Ländern wie Japan, Grönland u. a. zeigt, daß auch dort, wo die Kuhmilch keine Rolle als Volksnahrungsmittel spielt, die Tuberkulose ebenso schwere oder noch schlimmere Verheerungen anrichtet als bei uns. Nur die Verhütung der Übertragung von Mensch zu Mensch kann uns von der Schwindsucht befreien.

Das radikalste Mittel, die Isolierung der Schwindsüchtigen in Krankenhäusern, ist nur für einen Teil der Kranken durchführbar und erfolgt meist erst zu einer Zeit, nachdem die Ansteckungsgefahr schon lange bestanden hat. Trotzdem ist die Entfernung namentlich schwerkranker Phthisiker aus ihrer Familie dringend geboten; daher sind in den Krankenanstalten überall Einrichtungen zu ihrer Unterbringung zu treffen. Nach R. Koch steht die erfreuliche Abnahme der Tuberkulosesterblichkeit in ursächlichem Zusammenhang mit der Zunahme der Krankenhausbehandlung in den letzten Jahrzehnten. Die Unterbringung des Kranken in einer Lungenheilanstalt hat neben der Besserung oder Heilung seines Leidens den Vorteil der Erziehung zur Vorsicht und Sauberkeit im Auffangen und der Beseitigung des Auswurfs. Die Zahl der Heilstätten in Deutschland betrug 1914 158 mit 15877 Betten für erwachsene Lungenkranke; hinzu kommen 32 Kinderheilstätten mit 2092 Betten.

Aber in den meisten Fällen wird bei einer so langsam verlaufenden Krankheit, wie es die Schwindsucht ist, in anderer Weise für den Schutz der Gesunden gesorgt werden müssen. Die Besserung der Wohnungsverhältnisse der ärmeren Klassen ist eine der wichtigsten Maßnahmen zur Bekämpfung der Tuberkulose. Hierbei ist nicht nur die Beschaffenheit der Wohnungen nach Größe, Zimmerzahl, Licht- und Luftzufuhr, sondern hauptsächlich die Art der Benutzung durch die Bewohner zu berücksichtigen. Hier mit Rat und Tat zu helfen, sind neben dem Arzt die ärztlich geleiteten Auskunfts- und Fürsorgestellen berufen, die allerdings mit Geldmitteln durch Behörden und private Wohltätigkeitsanstalten reichlich ausgerüstet werden müssen. Durch besonders ausgebildetes Personal werden die Kranken und ihre Angehörigen über die Ansteckungsgefahr und die Mittel zu

ihrer Verhütung unterrichtet, bei Mangel an Betten durch leihweise Hergabe von solchen unterstützt; die Isolierung des Kranken wird eventuell durch Hinzumieten eines besonderen Zimmers ermöglicht. In Deutschland setzt sich das Personal meist aus besonders hierfür ausgebildeten Krankenschwestern zusammen. In den französischen „Dispensaires" werden Männer aus dem Arbeiterstande herangezogen. Die Fürsorge hat sich dabei besonders auf die Kinder zu erstrecken, deren Widerstandskraft gegen eine vielleicht doch schon erfolgte Infektion durch bessere Ernährung, durch Unterbringung in Walderholungsstätten, Waldschulen, Ferienheimen gestärkt wird. Für die bereits erkrankten Kinder wird die Behandlung in einer Kinderheilstätte (Heliotherapie) oder einem Seehospiz, die Durchführung von Soolbadekuren zu erstreben sein. Für skrofulöse oder tuberkulosebedrohte Kinder stehen zurzeit 120 Anstalten mit 9254 Betten zur Verfügung.

Der Schutz der Kinder hat auch die Möglichkeit der Ansteckung in der Schule, sei es durch kranke Lehrer oder durch Mitschüler, zu berücksichtigen. Da die offene Tuberkulose der Lungen im schulpflichtigen Alter selten ist, wird die Gefährdung durch Mitschüler keine erhebliche sein. Sie ist in erster Linie in den höheren Klassen und bei den Mädchen zu erwarten. Internate kommen wegen des innigeren Zusammenlebens besonders in Frage.

Die Ansteckungsgefahr an der Arbeitsstätte wird durch das Verhalten etwaiger schwindsüchtiger Arbeitsgenossen bedingt. Die strenge Durchführung des Verbots, auf den Boden zu spucken, sollte in gemeinsamen Arbeitsräumen überall durch die Aufstellung von geeigneten Spucknäpfen (keine trockene Füllung) erleichtert werden. Sie ist bei allen Betrieben, die mit starker Staubentwicklung verbunden sind, von der größten Bedeutung.

Desinfektionsmaßnahmen haben sich in erster Linie auf den Auswurf und bei Wohnungswechsel oder Tod des Erkrankten auf die Wohnung zu erstrecken.

Für das Auffangen des Auswurfs dienen entweder verbrennbare Speigefäße aus Pappe oder leicht auskochbare Gefäße. Für geringe Kosten läßt sich von jedem Blechner ein einfacher Apparat nach Art des Kochschen Dampftopfes zum Auskochen von Gefäß nebst Inhalt herstellen, der mit Spiritus oder Gas geheizt wird (Bofinger), um zu vermeiden, daß das Auskochen auf dem Kochherd geschieht. Wäschestücke (beschmutzte Taschentücher) werden am besten ebenfalls ausgekocht oder auf 24 Stunden in 1‰ige Sublimatlösung gelegt.

Bei der Wohnungsdesinfektion ist zu berücksichtigen, daß die in dicken Schichten von Auswurf angetrockneten Tuberkelbazillen den Formaldehyddämpfen Widerstand leisten können. Neben der Raumdesinfektion mit Formaldehydgas sind daher Gegenstände oder Teile des Raumes, die mit Auswurf stark beschmutzt sind (Fußboden und Wandfläche in der Umgebung des Bettes bei unsauberen Kranken) mit desinfizierenden Lösungen, am besten mit 0,5% iger Sublimatlösung oder 2%iger Phobrollösung, zu behandeln.

Staubentwicklung ist bei Reinigungsarbeiten in der Phthisikerwohnung durch feuchtes Aufwischen der Fußböden sorgfältig zu vermeiden.

Die Belehrung der Bevölkerung über die Ansteckungsgefahr wird am besten nicht auf die Familien der Schwindsüchtigen beschränkt, sondern muß sich auf möglichst weite Kreise erstrecken. Sehr bewährt haben sich zu diesem Zweck Wanderausstellungen nach dem Muster des zuerst von Dietz in Hessen eingeführten Tuberkulosewandermuseums.

Gesetzliche Maßnahmen.

Die gesetzlichen Maßnahmen (s. S. 259, 303 ff.) beschränken sich in Deutschland im wesentlichen auf eine mehr oder weniger ausgedehnte Anzeigepflicht. Diese ist in den verschiedenen Bundesstaaten verschieden geregelt.

Todesfälle an Lungen- und Kehlkopfschwindsucht sind anzeigepflichtig in: Preußen, Braunschweig, Schaumburg-Lippe. Außerdem sind Erkrankungen an Lungen- oder Kehlkopfschwindsucht anzuzeigen

- bei Wohnungswechsel: in Sachsen-Meiningen, Sachsen-Koburg-Gotha, Reuß j. L.,
- bei Wohnungswechsel und im Falle vorliegender hochgradiger Gefährdung der Umgebung durch den Kranken: im Königreich Sachsen, Württemberg, Hessen,
- bei Wohnungswechsel, im Falle der Gefährdung der Umgebung und bei Erkrankungen in Privatanstalten, Armen- und Versorgungsanstalten, Gasthäusern, Herbergen, Schlafstellen, Internaten und Pensionaten: in Sachsen-Altenburg, ähnlich in Elsaß-Lothringen (ohne Gasthäuser).

Im Großherzogtum Baden ist anzeigepflichtig jeder Todesfall an Lungen- oder Kehlkopfschwindsucht sowie Erkrankungsfälle dann, wenn der Erkrankte mit Rücksicht auf seine Wohnungsverhältnisse seine Umgebung hochgradig gefährdet, wenn ein an offener Lungen- oder Kehlkopftuberkulose (bei der im Auswurf Bazillen nachweisbar sind) Erkrankter seine Wohnung wechselt, endlich wenn es sich um die Erkrankung bei Personen handelt, die in einer Schule oder Erziehungsanstalt und den dazu gehörenden Räumlichkeiten wohnen oder durch Teilnahme am Unterricht ihre Umgebung gefährden.

Hamburg schreibt die Anzeigepflicht vor bei Personen, die im Nahrungsmittelgewerbe tätig sind und dabei ihre Umgebung erheblich gefährden, ferner für alle Fälle von Tuberkulose, in denen der Arzt eine Desinfektion, z. B. bei Wohnungswechsel für nötig hält.

In Waldeck-Pyrmont sind Erkrankungsfälle und Todesfälle an Lungen- und Kehlkopftuberkulose anzeigepflichtig, sobald Bazillen nachgewiesen sind, ebenso jeder Wohnungswechsel.

In Deutsch-Ostafrika ist jede Erkrankung an Lungen- und Kehlkopfschwindsucht anzeigepflichtig.

Die Schweizer Kantone haben zum Teil eine ähnliche Anzeigepflicht wie Elsaß-Lothringen (Luzern, Thurgau). Bern berücksichtigt auch die Gefahr der Ansteckung an der Arbeitsstätte, indem es die Anzeigepflicht vorschreibt, wenn ein Tuberkulöser infolge seiner Berufstätigkeit in enger Gemeinschaft mit anderen Personen in geschlossenen Räumen, wie Fabriken, Werkstätten den größten Teil des Tages verweilen muß und der Arzt sich überzeugt hat, daß das Verhalten des Kranken oder seiner Umgebung Gefahr der Übertragung der Krankheit in hohem Maße in sich schließt.

In allen Fällen ist der Arzt der in erster Linie zur Anzeigeerstattung Verpflichtete und daher ist ein Erfolg der Maßnahmen nur zu erwarten, wenn die Ärzteschaft in verständnisvoller Weise mitarbeitet. Bisher läßt die Durchführung der Anzeigepflicht noch viel zu wünschen übrig. Die größte Schwierigkeit liegt darin, eine wirtschaftliche Schädigung des Kranken durch das Bekanntwerden der Art seines Leidens und durch die Bekämpfungsmaßnahmen zu vermeiden. In Deutschland bietet die staatliche Kranken- und Invalidenversicherung die Möglichkeit hierzu und die Unterstützung, die die Bekämpfung der Tuberkulose von dieser Seite erfährt, ist sehr hoch zu veranschlagen.

Die bisher im Kampfe gegen die Tuberkulose erzielten Erfolge berechtigen zu der Hoffnung, daß es gelingen wird, die Krankheit mehr und mehr einzudämmen. Während im Jahre 1900 in Deutsch-

land 111804 Personen an Schwindsucht starben, ist die Sterbeziffer im Jahre 1910 auf 89327, d. h. um fast 22500 gesunken. Diese Abnahme ist um so beträchtlicher, als in dem genannten Zeitraum die Bevölkerungsziffer von 56367178 auf 63806000 gestiegen ist. Auf 10000 Lebende berechnet starben also in Deutschland an der Lungenschwindsucht 1900: 19,8, 1910: 14,0 Personen. Die Sterblichkeit an dieser verbreitetsten Form der Tuberkulose hat demnach innerhalb eines Jahrzehnts um fast ein Drittel abgenommen.

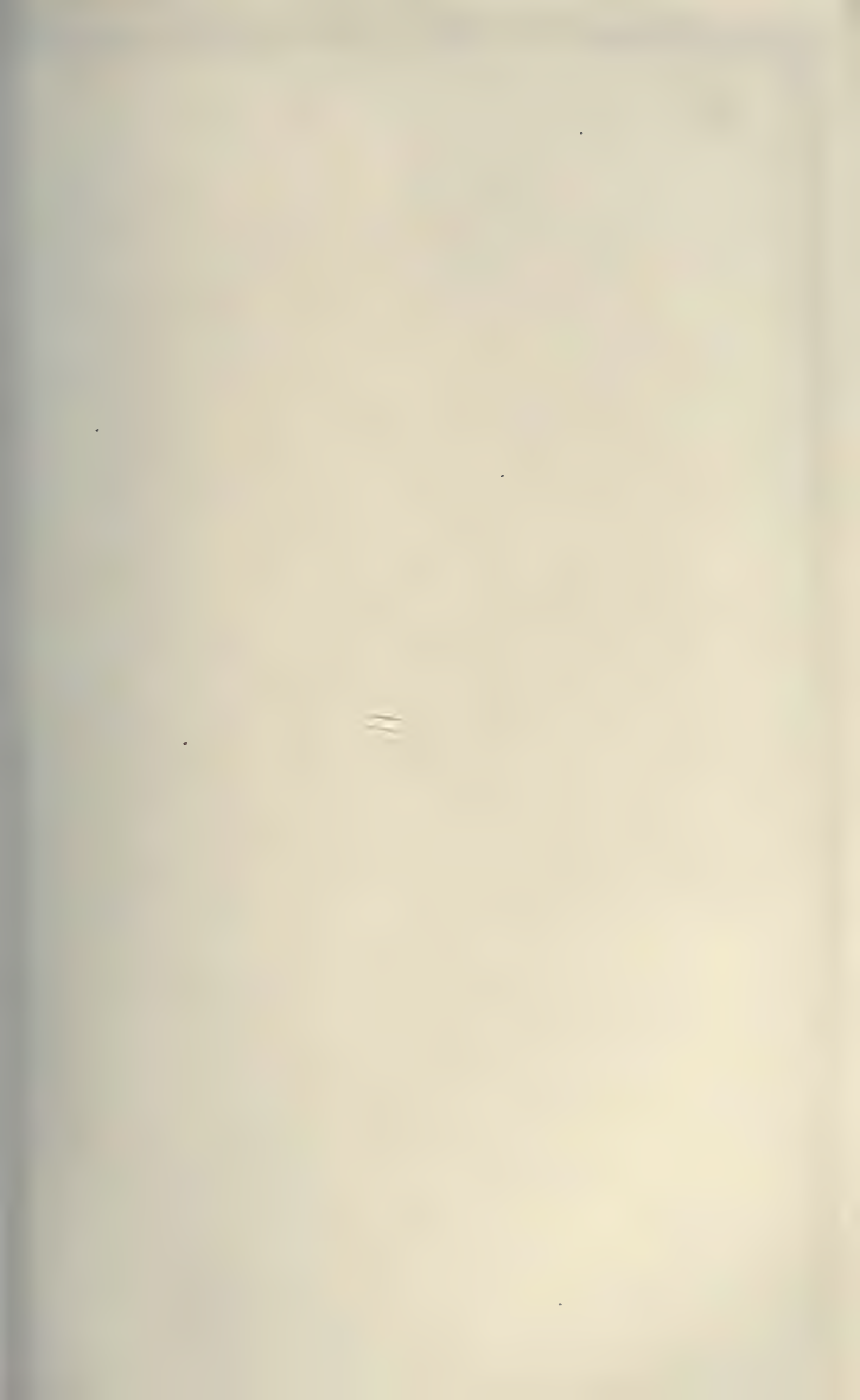
Die Abnahme der Sterblichkeit an Tuberkulose überhaupt geht am besten aus den folgenden Ziffern hervor:

In Preußen starben an Tuberkulose auf 10000 Lebende 1880: 31,1, 1890: 28,1, 1900: 21,1, 1910: 15,1 Personen (vgl. auch die Diagramme S. 467).

Wenn es gelungen ist, die Sterbeziffer in 30 Jahren auf die Hälfte herabzudrücken, so ist die Hoffnung berechtigt, daß der eingeschlagene Weg zu weiteren Erfolgen in der Bekämpfung führen wird.

Literatur.

Baumgarten, Lehrbuch der pathogenen Mikroorganismen. Leipzig 1911, S. Hirzel.
v. Behring, Tuberkulosebekämpfung. Vortrag a. d. 75. Vers. deutscher Naturf. u. Arzte. Marburg 1903. Beitr. zur experim. Therapie 1904, Heft 8.
Ders., Internat. Tub.-Kongr. Paris 1905.
Ders., Behringwerk-Mitteilungen 1907, Heft 2.
Cohnheim, Die Tuberkulose vom Standpunkte der Infektionslehre. Leipzig 1881, A. Edelmann.
Cornet G., Zeitschr. f. Hyg. 1888, Bd. V, S. 191.
Ders., Die Tuberkulose. Wien 1907.
Ders. und Kossel, H., Tuberkulose. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann, 2. Aufl., Bd. V, 1912.
Flügge, C., Die Verbreitungsweise und Bekämpfung der Tuberkulose. Leipzig 1908.
Hamburger, F., Die Tuberkulose des Kindesalters. Leipzig und Wien 1912.
Koch, R., Die Ätiologie der Tuberkulose. Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt 1884, Bd. II.
Ders., Deutsche med. Wochenschr. 1891, S. 101; 1891, S. 1189; 1897, S. 209; 1901, S. 829.
Ders., Epidemiologie der Tuberkulose. Zeitschr. f. Hyg. 1910, Bd. LXVII.
Kossel, Weber, Heuß, Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt 1904, Heft 1, 1905, Heft 3.
Kossel, Referate auf den Tuberkulosekongressen. Paris 1905; Rom 1912.
Ders., Veröffentlichung der Robert Koch-Stiftung 1913, Heft 8/9.
Kossel, H. vgl. Cornet und Kossel.
Kühne, W., Zeitschr. f. Biologie, Bd. XXIX und XXX.
Predöhl, Die Geschichte der Tuberkulose. Hamburg und Leipzig 1888, Voß.
Proskauer und Beck, Zeitschr. f. Hyg. 1894, Bd. XVIII, S. 128.
Smith, Th., Journ. experim. med. 1898, Vol. III, S. 451.
Strauß, La tuberculose et son bacille. Paris 1895.
Villemin, Etudes sur la tuberculose 1868.
Weber, A., Welche Gefahr droht dem Menschen durch den Genuß von Milch und Milchprodukten eutertuberkulöser Kühe? Tub.-Arb. des Kaiserl. Ges.-Amtes 1910, Heft 10.



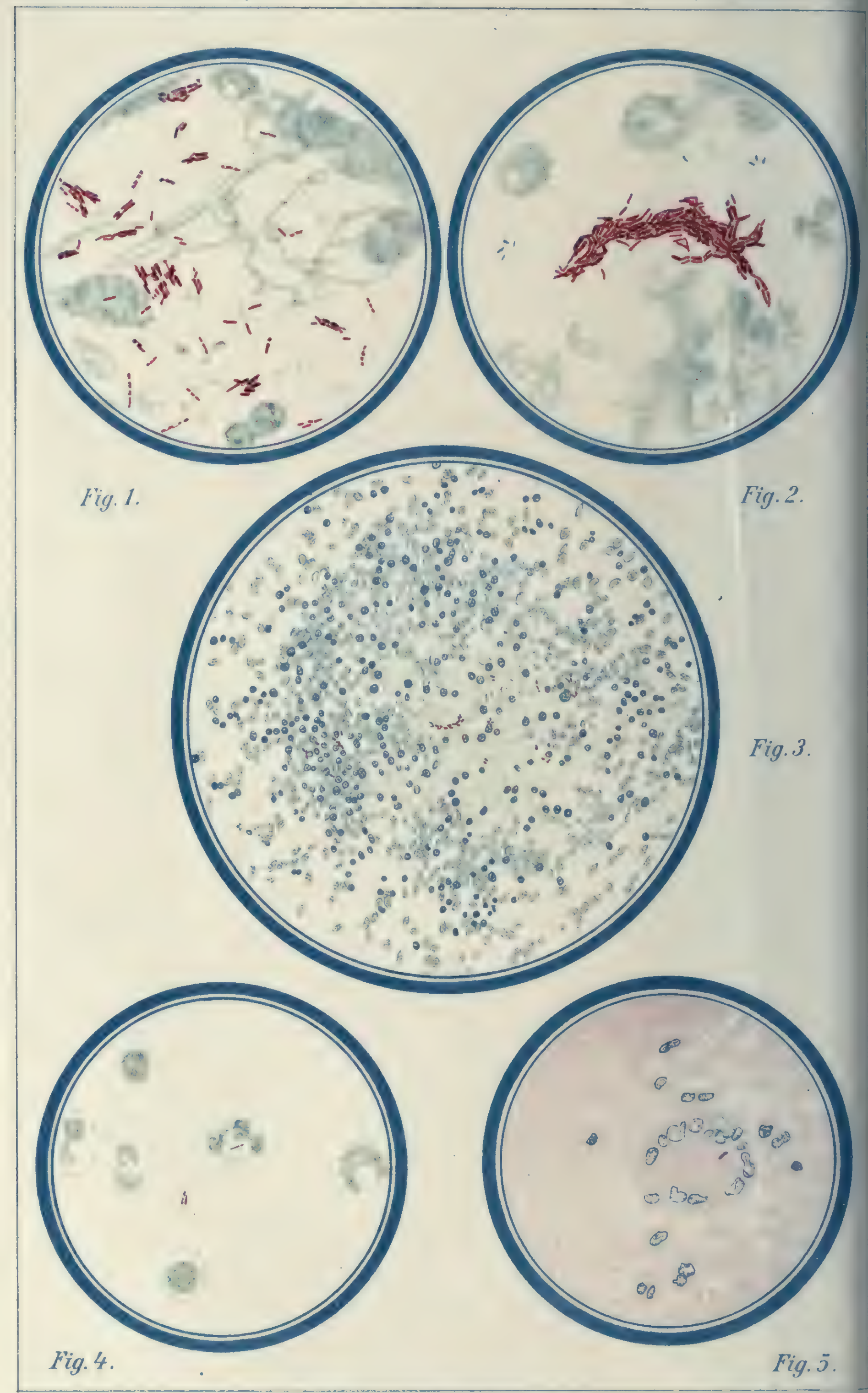
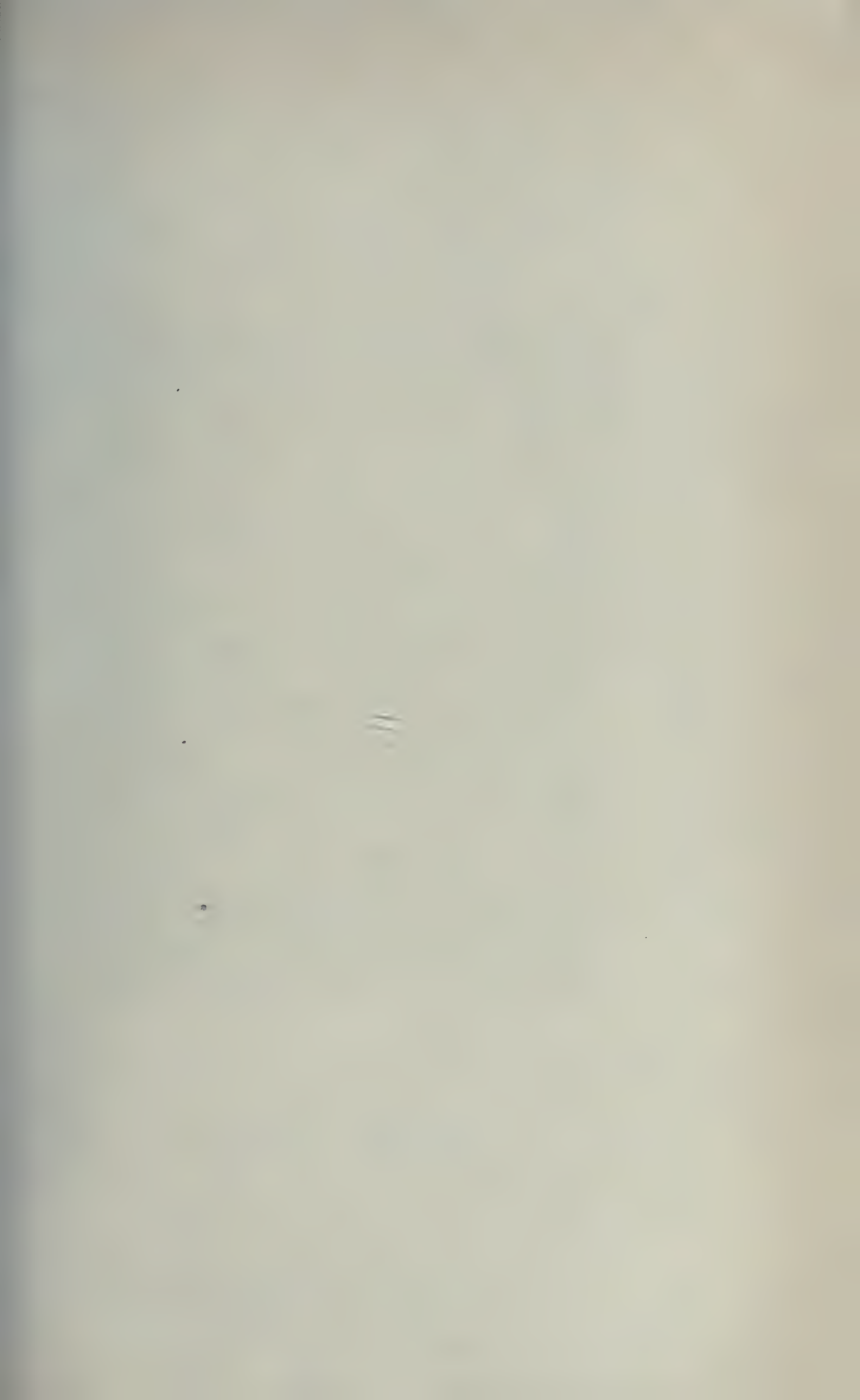
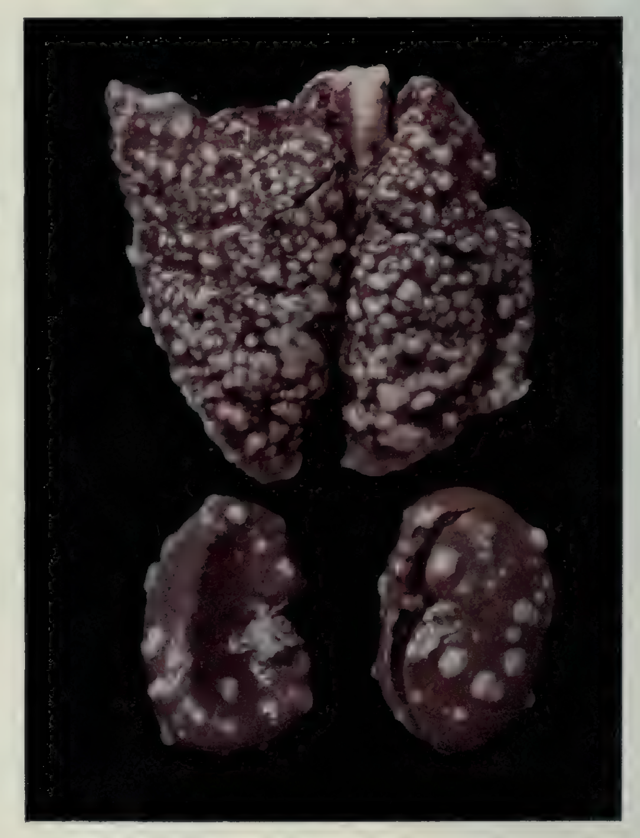


Fig. 1. Fig. 2. Fig. 3. Fig. 4. Fig. 5.

Verlag von Gustav Fischer in Jena. Lith. Anst. v. A. Giltsch, Jena





K. Laubenheimer phot.

Tuberkulose des Kaninchens nach subkutaner Infektion mit Tuberkelbazillen des Typus bovinus.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Erklärung der Tafeln.

Tafel I.

Fig. 1. Ausstrichpräparat von Auswurf eines Schwindsüchtigen, gefärbt nach Ziehl-Neelsen. Vergr. Zeiss Apochromat. 2 mm homog. Immersion. Comp.-Ok. 8. Tubuslänge 15,6.

Fig. 2. Ausstrichpräparat von Urinsediment bei Tuberkulose der Harnorgane. Vergr wie oben.

Fig. 3. Tuberkulöser Herd im Netz eines intraperitoneal mit Tuberkelbazillen infizierten Meerschweinchens. Vergr. Zeiss Apochromat 4 mm Comp.-Ok. 2. Epithelioidzellentuberkel mit Einwanderung von Leukozyten, in der Mitte Verkäsung, Tuberkelbazillen.

Fig. 4. Ausstrichpräparat von Spinalflüssigkeit bei tuberkulöser Meningitis. Vergr. wie bei 1. Tuberkelbazillen frei und in einem polynukleären Leukozyten.

Fig. 5. Schnitt durch eine tuberkulöse menschliche Halsdrüse. Vergr. wie bei 1. Tuberkelbacillus in einer Riesenzelle.

Tafel II.

Lunge und Nieren eines mit Tuberkelbazillen des Typus bovinus (0,01 g) subkutan infizierten Kaninchens; Tod nach 6 Wochen.

Lepra (Aussatz).

Von

Professor Dr. **E. Gotschlich,**
Gießen.

Mit 4 Figuren im Text.

Geschichtliches. Die Lepra ist eine der am längsten bekannten Infektionskrankheiten; schon um 1500 v. Chr. wird ihr Vorkommen in Ägypten im Papyrus Ebers erwähnt; desgleichen liegen sehr frühe Berichte über ihr Vorkommen in Persien, Indien und China vor. Besonders bemerkenswert sind die biblischen Berichte über Aussatz („Zaraath"); aus den strengen Vorschriften, welche im mosaischen Gesetz bezüglich der Absonderung Aussätziger enthalten sind, geht hervor, daß schon damals die Überzeugung von der ansteckenden Natur der Krankheit allgemein verbreitet war; allerdings ist es zweifelhaft, ob alles, was unter den biblischen „Zaraath" gemeint war, wirklich in wissenschaftlichem Sinne mit Lepra zu identifizieren ist oder ob nicht Verwechslungen mit Vitiligo und anderen Hautkrankheiten untergelaufen sind; ja der Umstand, daß die rituellen Vorschriften sogar von einem „Aussatz" an Häusern und Kleidern sprechen, beweisen, daß hier ganz heterogene Dinge auf bloße äußerliche Ähnlichkeiten hin zusammengeworfen wurden. Auch bei den Phöniziern war die Lepra verbreitet, wie schon ihre Bezeichnung als „phönizische Krankheit" beweist, und es ist wahrscheinlich, daß durch dieses seefahrende Volk die Seuche über das ganze Mittelmeergebiet verbreitet worden ist. Von griechischen, römischen, sowie ein Jahrtausend später von arabischen ärztlichen Schriftstellern wurde die Krankheit genau beschrieben. In den ersten nachchristlichen Jahrhunderten wurde die Seuche wahrscheinlich durch römische Heereszüge auch dem mittleren und nördlichen Europa verbreitet; aus dem 6. und 7. Jahrhundert n. Chr. haben wir schon Berichte über eigene Absonderungshäuser (Leproserien), deren Zahl mit zunehmender Verbreitung der Seuche im Mittelalter immer größer wurde und allein in Frankreich bis 1500 betragen haben soll. Besondere religiöse Orden, z. B. der vom hl. Lazarus, dessen Großmeister selbst ein Aussätziger sein mußte, befaßten sich mit der Pflege dieser armen Kranken, die in strengster Weise abgeschlossen und aus der menschlichen Gesellschaft ausgestoßen waren. Gerade diesen drakonischen Maßnahmen ist es zu danken, daß etwa vom Ausgang des 15. Jahrhunderts ab die Zahl der Aussätzigen in Mitteleuropa immer mehr zurückging und daß im 17. Jahrhundert der Aussatz daselbst fast getilgt war, während er in den peripheren Teilen Europas in weiter Verbreitung fortbestand und teilweise noch jetzt fortbesteht.

Die neuere Geschichte der Lepra beginnt mit den klassischen Arbeiten von Danielssen und Boeck, welche um die Mitte des vorigen Jahrhunderts auf die weite Verbreitung der Lepra in Norwegen hinwiesen und ein genaues klinisches Bild der Krankheit zeichneten; die pathologisch-anatomische Erkenntnis der Lepra wurde insbesondere von Virchow gefördert; der Erreger, der Leprabazillus, wurde im Jahre 1873 von Armauer Hansen in Norwegen entdeckt und 1879 durch A. Neißer genauer studiert. Dem unermüdlichen Wirken von Armauer Hansen ist es insbesondere zu verdanken, daß in Norwegen eine zielbewußte, auf der Erkenntnis der ansteckenden Natur

der Lepra sich aufbauende Bekämpfung der Seuche einsetzte, deren Resultate nicht auf sich warten ließen; während in Norwegen im Jahre 1856 nicht weniger als 2079 Lepröse gezählt wurden, waren im Jahre 1907 nur noch 438 Kranke vorhanden, obgleich unterdessen infolge der fortgeschrittenen wissenschaftlichen Erkenntnis viele früher verborgen gebliebene Fälle richtig erkannt werden konnten. Von besonderer Bedeutung für den Seuchenschutz unseres Vaterlandes wurde die Erkenntnis (R. Koch 1897), daß im äußersten Nordosten Deutschlands, im Kreise Memel, ein kleiner Lepraherd vorhanden ist, der offenbar auf Einschleppung von seiten der verseuchten russischen Ostseeprovinzen zurückzuführen ist und dessen Zustandekommen sich bis auf das Jahr 1848 zurück verfolgen ließ, während welcher Zeit im ganzen 78 Krankheitsfälle gezählt wurden; im Jahre 1908 waren daselbst noch 16 Leprakranke vorhanden, die in einer Leproserie bei Memel (deren Einrichtung in erster Linie der Initiative M. Kirchners zu verdanken ist) abgesondert sind. — Von der neueren Geschichte der Lepra in außereuropäischen Ländern seien noch folgende Angaben erwähnt, weil sie in charakteristischer Weise die Verbreitung der Seuche durch den menschlichen Verkehr beweisen. Ob die Lepra in Amerika schon in der Zeit vor Columbus existiert hat, ist zweifelhaft; später wurde die Seuche dort hauptsächlich durch den Sklavenhandel verbreitet. Beispiele für die Einschleppung von Lepra in bisher freie Länder liegen aus dem 19. Jahrhundert mehrfach vor: So die Einschleppung nach Südafrika durch indische Händler, die Einschleppung nach den Sandwichinseln im Jahre 1840 durch chinesische Kulis, wo in den darauf folgenden zwei Jahrzehnten die Seuche eine ganz gewaltige Ausbreitung gewann und zeitweise bis zu 1% der Bevölkerung ergriff, während seitdem dank den ergriffenen überaus strengen Absonderungsmaßnahmen ein erhebliches Zurückgehen der Infektion zu konstatieren ist; besonders interessant ist endlich die gleichfalls durch Chinesen erfolgte Einschleppung (1865) nach Neu-Kaledonien, wo die Lepra nicht nur unter der eingeborenen Bevölkerung eine außerordentliche Verbreitung gewann, sondern auch auf die daselbst lebenden Europäer, insbesondere die französische Sträflingskolonie übergriff (im Jahre 1888 erster europäischer Krankheitsfall, bis zum Jahre 1910 235 neue Erkrankungen).

Die immer fester begründete wissenschaftliche Erkenntnis von der ansteckenden Natur der Lepra hat auch auf den beiden im Jahre 1897 und 1907 in Berlin und Bergen stattgefundenen internationalen Leprakonferenzen ihren allgemeinen Ausdruck gefunden. Ein wissenschaftliches Zentralorgan für die Lepraforschung besteht in dem internationalen Archiv „Lepra“.

Geographische Verbreitung. Im folgenden sind nur die nachweislich endemisch entstandenen Leprafälle und Lepraherde berücksichtigt, während die notorisch aus dem Ausland eingeschleppten Fälle, wie sie bei dem regen Verkehr, insbesondere in Seehäfen und Großstädten, vereinzelt vorkommen, nicht aufgeführt werden können. In Mitteleuropa sind außer dem bereits genannten Herde im äußersten Nordosten Deutschlands noch folgende endemische Herde zu nennen (Zahlen zitiert nach Jadassohn, „Lepra“ im Kolle-Wassermannschen Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. V, S. 798ff.): Ein Herd in Bosnien mit 136 Fällen (1909), ein kleiner Herd mit sechs konstatierten Fällen in einem abgelegenen Bergtale des Wallis in der Schweiz im Jahre 1898 von Jadassohn entdeckt, mehrere Herde in Frankreich in der Bretagne und in den Seealpen, ersterer vielleicht auf Einschleppung durch isländische Fischer zurückzuführen. In Nordeuropa sind außer der bereits besprochenen endemischen Lepra in Norwegen noch zwei Herde in Schweden (89 Fälle im Jahre 1907), sowie das Vorkommen der Seuche in Island zu erwähnen, wo sie seit Jahrhunderten endemisch ist, aber in den letzten 10 Jahren dank zielbewußter Bekämpfung bedeutend abgenommen hat (im Jahre

1907 noch 98 Fälle). In den Mittelmeerländern ist die Lepra an vielen Orten endemisch vorhanden, doch fehlen brauchbare statistische Angaben. Das gleiche gilt in noch erhöhtem Maße von den Balkanländern und Rußland. In den außereuropäischen Ländern zeigt die Lepra noch immer eine sehr weite Verbreitung.

Der Erreger der Lepra, der Leprabazillus, gehört zu den säurefesten Bakterien und steht unter den pathogenen Arten verwandtschaftlich dem Tuberkelbazillus am nächsten. Zur Färbung verwendet man dieselben Methoden wie für den Tuberkelbazillus, doch färbt sich der Leprabazillus bereits mit wässeriger verdünnter Fuchsinlösung nach etwa 10 Minuten, während der Tuberkelbazillus hierbei meistenteils noch ungefärbt bleibt; immerhin handelt es sich hier nur um quantitative Unterschiede, die im Zweifelsfalle nicht sicher beweisend sind. Der Leprabazillus nimmt auch die Gramsche Färbung an und zeigt, wie der Tuberkelbazillus, gelegentlich unregelmäßige Formen, Keulenbildungen, echte Verzweigungen, Coccothrix-Formen, besonders bei Anwendung des nach Much modifizierten Gramschen Färbungsverfahrens, das aber hier wie beim Tuberkelbazillus keine besonderen Vorteile zu bieten scheint. Als Anreicherungsverfahren ist die Behandlung mit Antiformin zur Darstellung vereinzelter Leprabazillen in Gewebsstücken anwendbar; doch ist der Leprabazillus viel weniger widerstandsfähig als der Tuberkelbazillus und wird durch 25%ige Antiforminlösung bereits aufgelöst; es ist daher zweckmäßig, nur 5- bis höchstens 10%ige Lösungen anzuwenden, auch soll die Einwirkungsdauer ½—2 Stunden nicht überschreiten. Der Leprabazillus bildet keine Sporen und hat keine Eigenbewegung. Eine sichere morphologische oder färberische Unterscheidung des Leprabazillus vom Tuberkelbazillus ist nach dem Gesagten nicht möglich, wenn auch der Leprabazillus meistens von Gestalt etwa gedrungener erscheint und geknickte oder gebogene Formen bei ihm seltener vorkommen. In den meisten Fällen wird die Unterscheidung durch die charakteristische Lagerung des Leprabazillus in dichten Haufen im Gewebe ermöglicht (vgl. weiter unten); im Zweifelsfalle entscheidet der Tierversuch (subkutane oder intraperitoneale Impfung beim Meerschweinchen), der bei Lepra immer ein vollständig negatives Resultat ergibt.

Die **künstliche Kultur** des Leprabazillus ist bisher noch nicht sicher gelungen; viele sehr sorgfältig ausgeführte Übertragungen auf die verschiedensten künstlichen Nährböden (z. B. von Scholtz u. Klingmüller) ergaben durchaus negative Resultate; einzelne Forscher, insbesondere Kedrowski, erhielten bei Aussaat auf Nährböden mit Zusatz von menschlichem Eiweiß gelegentlich Wachstum säurefester oder diphtheroider Bazillen, doch sind einerseits diese Befunde zu inkonstant, andererseits ist das Vorkommen solcher Bakterien in der Außenwelt und auf der menschlichen Körperoberfläche ein so häufiges und verbreitetes, daß die Identität dieser Kulturen mit dem Leprabazillus durchaus unbewiesen erscheint. Ebenso wenig Beweiskraft kommt den vereinzelten als positiv angesprochenen Tierversuchen mit solchen künstlichen Kulturen zu, da, wie wir sogleich sehen werden, selbst mit menschlichem Lepramaterial und unter den günstigsten Bedingungen eine einigermaßen sichere Übertragung der Lepra im Tierversuch bisher nicht gelungen ist.

Unter den **Tierversuchen** mit menschlichem Lepramaterial sind gegenüber den zahlreichen negativen Ergebnissen folgende vereinzelte Befunde erwähnenswert, in welchen ein positives Ergebnis, wenn auch nicht als bewiesen, so doch immerhin als möglich gelten muß. Bei der Übertragung auf menschenähnliche Affen (Schimpanse) beobachteten Marchoux u. Bourret langsames Wachstum und Knotenbildung, die allerdings später wieder zurückging und in deren Innerem Bazillen von Aussehen der Leprabazillen nachgewiesen werden konnten. In den Versuchen von Nicolle bei niederen Affen schien es, als ob durch wiederholte Injektion ein dauerhafterer Erfolg der Übertragung erzielt werden könne; die entstehenden Knötchen gingen langsamer zurück und in einem derselben ließen sich inmitten

einer zelligen Infiltration vereinzelte Bazillen nachweisen. Bemerkenswerte Impfresultate erhielten zuerst Melcher u. Ortmann, sowie neuerdings Stanziale, bei Verimpfung von kleinen Stückchen leprösen Gewebes in die vordere Augenkammer von Kaninchen, wobei nicht nur eine Vermehrung der Bazillen in den eingebrachten Gewebsstückchen selbst, sondern auch die Entstehung metastatischer Herde in der Iris und in einigen inneren Organen (Lungen, Lymphdrüsen und Darm) konstatiert wurde: diese Herde enthielten massenhafte, nach Lagerung und Färbbarkeit den Leprabazillen entsprechende Stäbchen: auch die Übertragung dieser Läsionen von einem Kaninchen auf das andere ist Stanziale gelungen. Kontrollversuche mit abgetöteten Leprabazillen (erhitztes Material) ergaben negative Resultate. Diese Kontrollversuche sind um so notwendiger, als abgetötete Leprabazillen im Tierkörper sich noch nach 2—3 Monaten färberisch unverändert nachweisen lassen und als es nicht ausgeschlossen scheint, daß solche tote Bazillen nach Analogie abgetöteter Tuberkelbazillen durch ihre Wirkung als Fremdkörper, sowie durch Giftwirkung zur Bildung der für die betreffende Infektionskrankheit charakteristischen histologischen Veränderungen Veranlassung geben. Wenn also einerseits die Frage der Übertragbarkeit der Lepra auf Tiere bisher nicht mit Sicherheit entschieden ist, so darf andererseits, wie Jadassohn nach Analogie der verschiedenen Übertragbarkeit verschiedener Stämme von Syphilisspirochäten auf Kaninchen mit Recht betont, aus der Unregelmäßigkeit der erhaltenen Impfresultate nicht ohne weiteres ein Schluß gegen die lepröse Natur dieser Impfresultate gezogen werden: verschiedene Stämme von Erregern können sich bei der Übertragung auf eine ihnen **bisher nicht angepaßte Tierart sehr verschieden verhalten.**

Spontanes Vorkommen von **Lepra bei Tieren** ist nicht mit Sicherheit bekannt: ob die zuerst von Stefansky u. Dean beschriebene und an manchen Orten (Odessa) ziemlich häufig vorkommende „Rattenlepra“ mit der menschlichen Lepra identisch ist, dafür steht der Beweis noch aus: es kann sich sehr wohl auch um eine besondere, durch säurefeste Bazillen verursachte Tierkrankheit handeln, die allerdings in ihrem klinischen Bilde viel mit der menschlichen Lepra gemeinsam hat: bei den befallenen Ratten sind entweder nur die Lymphdrüsen vergrößert und erweicht oder es bilden sich knotige Erkrankungsherde in der Haut mit nachfolgenden geschwürigem Zerfall und Erweichung des darunter liegenden Muskelgewebes: ferner werden Nervenläsionen und das Vorkommen der Bazillen im Schleim der oberen Atmungswege berichtet. Auch der Erreger der Rattenlepra zeigt nach seinem morphologischen Verhalten und seiner Lagerung im Gewebe große Ähnlichkeit mit dem menschlichen Leprabazillus.

Bei dem bisher durchaus unregelmäßigen und größtenteils negativen Ausfall der künstlichen Züchtung und der Tierversuche sind wir für die Begründung der **ursächlichen Rolle des Leprabazillus** für die menschliche Lepra einzig und rein auf seine charakteristische Lagerung im Gewebe angewiesen. Die Lepra tritt in zwei sowohl nach dem klinischen Bilde als nach dem pathologisch-anatomischen und bakteriologischen Befunde verschiedenen Formen auf, die man als die **tuberöse** und die **makulo-anästhetische Form** bezeichnet. Über die ätiologische Zusammengehörigkeit beider Formen kann kein Zweifel bestehen, da einerseits beide Formen an demselben Kranken gleichzeitig vorkommen können (gemischte Lepra), andererseits die eine Form in die andere übergehen kann: insbesondere erfolgt dieser Übergang fast regelmäßig von seiten der tuberösen in die makulo-anästhetische Form in den späteren Stadien des Erkrankungsprozesses; doch kommt auch das Umgekehrte vor. Die tuberöse Form ist, wie der Name sagt, durch das Vorhandensein von Knoten, insbesondere in der Haut und an den Schleimhäuten, charakterisiert, die später entweder geschwürig zerfallen oder durch atrophische Prozesse sich zurückbilden: insbesondere im Gesicht bildet sich dadurch eine Entstellung aus, die man als „Facies leonina“ bezeichnet: an den Beinen entstehen infolge von Verlegung der Lymphbahnen unförmliche Verdickungen (Elephantiasis). Neben den Knoten entstehen aber auch bei der tuberösen Form der Lepra Flecken in der Haut

mit Verlust der Empfindung oder lokaler Überempfindlichkeit; ja solche Flecken können sogar nach allgemeinen schwierig zu deutenden Prodromal-Symptomen (Müdigkeit, rheumatische Schmerzen, Parästhesien, sowie den noch eingehender zu würdigenden Erscheinungen von seiten der Nase als hartnäckiger Schnupfen und Nasenbluten), die ersten sichtbaren Zeichen der Erkrankung darstellen. Im späteren Verlauf der tuberösen Lepra kommen auch meistens Verdickungen der peripheren Nervenstränge vor. Durch diese Erscheinungen (Hautflecken und Nervenläsionen) nähert sich das Krankheitsbild der tuberösen Form dem der makulo-anästhetischen, weshalb letztere auch schon zweckmäßig einfach als „nicht-tuberöse" Form bezeichnet wurde. Bei diesen letzteren Erkrankungsformen fehlen die knotigen Neubildungen und das Krankheitsbild wird von vornherein durch das Zustandekommen von Hautflecken (oder Hautblasen) und Nervenläsionen beherrscht; erstere, besonders im Gesicht öfters in charakteristischer, einem Schmetterlingsflügel ähnelnder Form auftretend, gehen mit starker Pigmentierung oder umgekehrt mit vollständigem Pigmentverlust einher, wobei die befallenen Hautstellen empfindungslos werden und sonstige vasomotorische und trophische Störungen aufweisen; an den peripheren Nerven bilden sich durch bindegewebige Wucherung Verdickungen mit nachfolgender Degeneration und den dadurch bedingten Lähmungen und Anästhesien im Versorgungsbereich heraus; an den empfindungslos gewordenen Gliedern kommt es leicht zur Entwicklung von Gangrän, die zu schweren Verstümmelungen, zum Verlust von Fingern und Zehen und dgl. führen kann (Lepra mutilans). Schon dieser kurz gedrängte Abriß des **klinischen Bildes** zeigt, daß viele Züge beiden Erkrankungsformen gemeinsam sein können, nur daß die knotigen Neubildungen bei der rein nervösen Form der Lepra fehlen und daß der Verlauf der letzteren ein viel langsamerer ist als derjenige der tuberösen Form. Hiermit steht der **pathologisch-anatomische Befund** in voller Übereinstimmung; bei der einen wie bei der anderen Form finden sich die Leprabazillen sowohl in den Haut- wie in den Nervenläsionen, nur in quantitativ außerordentlich verschiedener Menge. Bei der tuberösen Form finden sich die Bazillen in den knotigen Neubildungen („Lepromen" im Gegensatz zu den von Arning als „Lepride" bezeichneten rein fleckigen Herden) in ungeheuerer Anzahl; die Leprome stellen chronisch entzündliche Granulationsgeschwülste dar, in denen sich als besonders charakteristische Gebilde die mit Bazillen oft geradezu vollgepfropften vielkernigen vakuolisierten „Leprazellen" finden; die Bazillen liegen aber auch extrazellulär und zwar hauptsächlich und in großen Mengen in den perivaskulären Lymphräumen (Unna). Außer den vereinzelt und haufenweise zusammenliegenden, aber in ihrer Form noch deutlich erkennbaren Bazillen finden sich eigenartige rundliche oder schollige Gebilde, teils wie die Leprabazillen selbst nach Ziehl typisch rot, teils bräunlich gefärbt. die sogenannten „Globi", die offenbar durch Konfluieren degenerierter Bazillen mit ihrer Interzellularsubstanz entstanden sind (Fig. 1). Auch in den Hautflecken (Lepriden), ja sogar in scheinbar ganz normalem Hautgewebe können sich die Erreger bei tuberöser Lepra reichlich finden. Desgleichen sind sie in großen Mengen in den peripheren Nervensträngen und in den Ganglienzellen im Zentralnervensystem enthalten; letztere

können von Leprabazillen ganz erfüllt sein (Uhlenhuth u. Westphal) (Fig. 2). Auch im Blut sind die Bazillen nachweisbar, insbesondere während der gelegentlich schubweise auftretenden Verschlimmerungen, bei denen die vorhandenen Knoten stark anschwellen und neue knotige Bildungen aufschießen; die Bazillen finden sich im strömenden Blute



Fig. 1. Schnittpräparat aus einem frischen Leprom der Haut: Leprazellen, Globi und Bazillen ohne sichere Beziehung zu den Zellen.

Nach Jadassohn, „Lepra" in Kolle u. v. Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. V, Taf. III.

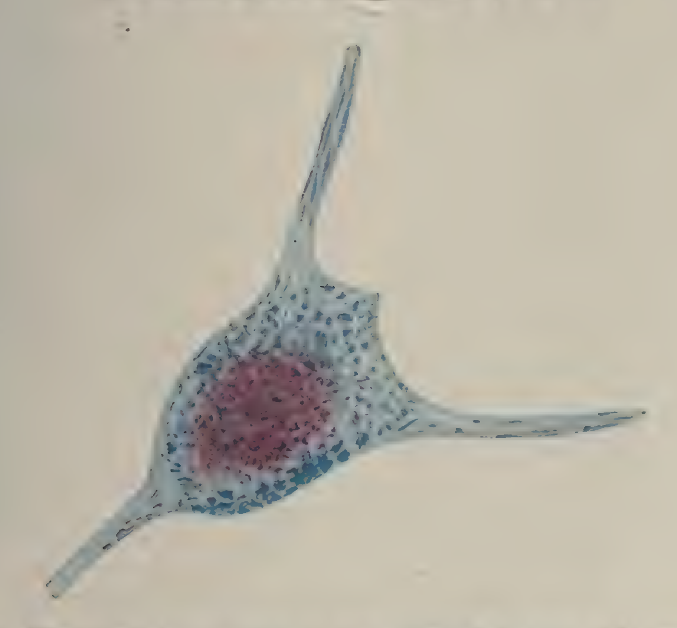


Fig. 2. Massenhafte Leprabazillen in einer histologisch sonst nicht veränderten großen motorischen Vorderhornganglienzelle.

Nach Uhlenhuth u. Westphal, Zentralbl. f. Bakt. 1901, 1. Abt., Bd. XXIX, Nr. 6.

hauptsächlich im Inneren von Leukozyten. Bei der makulo-anästhetischen Form sind die Bazillen sowohl im Nervengewebe wie in den Hautflecken nur in sehr geringer Anzahl, am besten beim sorgfältigen Durchmustern von Serienschnitten nachweisbar. Es ist also nicht etwa eine verschiedene Lokalisation des Erregers, sondern nur die außerordentliche Verschiedenheit seiner Zahl in den befallenen Geweben und die damit zusammenhängende Verschiedenheit der Gewebsreaktion, welche die pathologisch-anatomische Charakteristik der beiden verschiedenen Formen der Lepra ausmacht. Diese Tatsache liefert den Schlüssel für das Verständnis, welche Ursachen das Zustandekommen der einen oder der anderen Form der Lepra im gegebenen Falle bedingen. Die Lepra ist ja nicht die einzige Infektionskrankheit, welche in verschiedenen Formen auftritt; erinnern wir uns, daß die ihr so verwandte Tuberkulose in so verschiedenen Formen, wie Lungenphthise, skrophulösen Drüsenerkrankungen und Lupus auftreten kann, — daß bei Milzbrand und Pest die Erkrankung der Haut und Lymphdrüsen einerseits, der Lunge andererseits zwei nicht nur klinisch und prognostisch, sondern auch epidemiologisch ganz verschiedene und ohne Kenntnis des Erregers kaum in ihrer Zusammengehörigkeit erkennbare Prozesse bedingt. Aber in allen diesen Fällen ist die Erklärung, warum die eine oder andere Form der Erkrankung zustande kommt, verhältnismäßig einfach, da es sich um Affektionen verschiedener Organsysteme, von verschiedenen Eingangspforten ausgehend, handelt, wobei auch allerdings verschiedenen Modifikationen der Virulenz des Erregers (Lupus, Lungenpest) eine Rolle spielen. In der **Pathogenese der beiden Formen der Lepra** ist aber, wie bereits erwähnt, weder eine ausschließliche Lokalisation des Erregers in dem einen oder anderen Gewebe vorhanden, noch auch, wie noch weiter unten zu besprechen, eine Verschiedenheit der Eintrittspforte oder eine Verschiedenheit in der Virulenz des Errergers bekannt. So bleibt nur übrig eine Verschiedenheit der Disposition des Organismus zur Erklärung heranzuziehen, und auf dieser Grundlage hat Jadassohn eine den allgemeinen biologischen Gesetzmäßigkeiten der Lehre von der Infektion und Reaktion des Organismus vollauf Rechnung tragende Erklärung gegeben. Je geringer die Empfänglichkeit des Organismus gegenüber einem Infektionserreger ist, in desto geringerem Umfange vermag der letztere sich im Gewebe zu vermehren; bei einem gewissen geringen Grade von Empfänglichkeit tritt der Fall ein, daß der Erreger im Körper zwar nicht restlos abgetötet wird, aber dennoch nur in vereinzelten Exemplaren im Gewebe fortzuexistieren vermag. Ein solcher geringer Grad von Empfänglichkeit wird im Verlauf einer Infektionskrankheit bei dem infizierten Individuum durch das Zustandekommen einer unvollständigen Heilungstendenz hervorgebracht; so erklärt sich, daß bei hinreichend langem Verlauf der makulo-anästhetische Prozeß sich an die tuberöse Form der Erkrankung anschließt; so erklärt sich, daß der erstere Prozeß einen weit chronischeren mitigierten Verlauf nimmt und daß bei ihm am ehesten ein Stillstand oder sogar eine mehr oder minder vollkommene Heilung des Infektionsprozesses zustande kommen kann. Umgekehrt kann natürlich infolge gelegentlicher Rückschläge in dem natürlichen Immunisierungsvorgang auch wieder zeitweise eine erhöhte Empfänglichkeit des Organismus resultieren; so erklärt sich der gelegentliche Übergang der makulo-anästhetischen

in die tuberöse Form und die bei den schubweisen Exazerbationen des tuberösen Prozesses, wie zu erwarten, zustande kommenden hyperergischen Reaktionserscheinungen (akute Schwellung der Leprome, Fieber), die nach Analogie der Tuberkulinwirkung erklärt werden können. So viel über das gegenseitige Verhältnis beider Erkrankungsformen und ihren wechselseitigen Übergang bei einem und demselben Kranken. Die Auffassung Jadassohns bahnt aber auch das Verständnis dafür an, warum von vornherein mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit die eine oder die andere Form der Erkrankung entsteht; es ist zu erwarten, daß bei Angehörigen eines mit Lepra seit langer Zeit durchseuchten Volksstammes es eher zur Ausbildung der mitigierten makulo-anästhetischen Formen kommen wird; hierauf beruht es wohl, daß in nördlichen Ländern (mit geringerer Durchseuchung) die tuberöse Form weit häufiger ist, während in südlichen Zonen (mit weit verbreiteter, von lange her endemischer Lepra) die nervöse Form weitaus überwiegt; besonders bemerkenswert ist in dieser Beziehung das Verhalten der Lepra auf der Insel Tahiti (Buisson), wo früher nur die anästhetische Erkrankungsform vorgekommen sein soll, während die tuberöse Form erst neuerdings nach der durch die Chinesen erfolgten Einschleppung zur Beobachtung kommt.

Die Ansteckungsfähigkeit der Lepra ist durch epidemiologische Tatsachen zweifellos erhärtet, und mit verschwindend geringen Ausnahmen stehen heute alle Lepraforscher auf dem Standpunkt, daß die Krankheit ansteckend ist. Schon die Geschichte der Lepra lehrt, daß die Krankheit dem menschlichen Verkehr folgt und andererseits durch Absperrungsmaßregeln in wirksamer Weise bekämpft werden kann. Am wahrscheinlichsten ist es, daß die Ansteckung direkt von Mensch zu Mensch erfolgt; offenbar kommt aber die Infektion nur bei sehr engem und lange Zeit andauerndem Kontakt zustande und wird durch Unreinlichkeit begünstigt; daher die Häufigkeit der Lepra in Ländern oder Volksschichten mit ungenügender hygienischer Kultur. Am häufigsten kommt es zu Familien- oder vielmehr Hausstandserkrankungen (Dehio), wobei nicht nur die zur Familie selbst gehörigen, sondern auch die mit ihr in enger Wohn- oder Arbeitsgemeinschaft lebenden Personen angesteckt werden; in einem von Lochte berichteten Falle wurden von seiten eines leprösen Mädchens direkt oder indirekt im ganzen 28 Personen infiziert. Je inniger das Zusammenleben ist, desto häufiger kommt es zur Ansteckung, also insbesondere zwischen Ehegatten und bei Kindern lepröser Eltern, wobei charakteristischerweise die Infektion häufiger von seiten der Mutter als von seiten des Vaters übertragen wird, andererseits bleiben solche Kinder viel häufiger verschont, wenn sie schon sehr frühzeitig von den Eltern getrennt wurden. Von besonderer Beweiskraft sind die Fälle, in denen die Ansteckung in einem leprafreien Lande durch nachweislichen Kontakt mit einem eingeschleppten Leprafall zustande kommt. Auch berufliche Infektionen bei Ärzten, sowie Hospitalinfektionen bei Wärtern kommen unzweifelhaft vor. Endlich ist hier noch die von Arning ausgeführte experimentelle Übertragung der Lepra auf einen zum Tode verurteilten Verbrecher (in Hawaï) zu erwähnen; nach der kutanen Verimpfung von bazillenreichem Material, von tuberöser Lepra stammend, erkrankte der Geimpfte nach vorübergehend aufgetretenen lokalen Erscheinungen

(bazillenhaltiges Geschwür und Knötchen, Verdickung des Nervus ulnaris) und nach einem fast 2jährigem freien Intervall an schwerer Lepra; doch ist der Versuch nicht streng beweisend, da der Geimpfte vorher mit Leprösen in Berührung gekommen war und solche insbesondere auch in seiner Familie vorhanden gewesen waren; andererseits werden von anderen Autoren verschiedene negative Fälle von experimentellen Übertragungsversuchen gemeldet. Wenn hiernach, sowie nach allen epidemiologischen Erfahrungen das Zustandekommen der Ansteckung selbst unter den scheinbar für die Infektion günstigsten Bedingungen nicht die Regel oder auch nur die Mehrheit, sondern vielmehr eine geringe Minderheit der Fälle darstellt, so beweist das natürlich nichts gegen die Ansteckungsfähigkeit, sondern nur, daß zum Zustandekommen der Infektion gewisse Bedingungen gehören müssen, die wir heute noch nicht kennen. Die größte Schwierigkeit, die sich der Aufdeckung dieser Bedingungen der Infektion unter natürlichen Verhältnissen entgegenstellt, ist die lange Dauer der **Inkubation,** die meistenteils mehrere Jahre beträgt, allerdings auch, wie die Fälle von Infektion bei Kindern im 1. Lebensjahr beweisen, wesentlich kürzer sein kann. Diese Fälle führen zu der Frage, ob nicht, wie einzelne Forscher annehmen, die Infektion mit Lepra in den

Fig. 3.



Fig. 4.





Ausstrichpräparat aus dem Nasenschleim bei tuberöser Lepra.
In Fig. 3 freiliegende Leprabazillen, teils einzeln (Keulen- und Coccothistformen), teils in Bündeln gelagert.
In Fig. 4 Leprabazillen im Innern von Leukozyten.
Nach Jadassohn, „Lepra“ in Kolle u. v. Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. V, Taf. III.

meisten Fällen eine angeborene (auf germinativem oder plazentarem Wege zustande gekommen) sei. Die Möglichkeit einer solchen, von den Eltern überkommenen Infektion ist ohne weiteres zuzugeben, da die Leprabazillen im elterlichen Organismus sehr verbreitet und auch in den Keimdrüsen sowie im Blute der Placenta vorhanden sein können; gegen ein häufigeres oder gar ausschließliches Vorkommen dieser Form der Übertragung sprechen jedoch gewichtige epidemiologische Gründe; insbesondere wäre es unerklärlich, wie unter solchen Verhältnissen die tatsächlich vorliegenden raschen Erfolge geeigneter Absonderungsmaßnahmen zustande kommen könnten; vgl. die bereits oben angeführten Erfahrungen, daß Kinder lepröser Eltern bei frühzeitiger Trennung von den letzteren meistens verschont bleiben; ferner ist bemerkenswert, daß die Nachkommen der nach Amerika ausgewanderten leprösen Norweger, die daselbst unter günstigeren hygienischen Verhältnissen lebten, fast durchweg verschont blieben.

Von den **Infektionswegen** der Lepra sind am besten die Verhältnisse der **Ausscheidung** des Erregers festgestellt. Bei der tuberösen Form der Lepra findet von seiten der geschwürig zerfallenen Knoten aus, aber auch von seiten scheinbar normaler Haut aus (Hautschuppen,

Schweiß, Inhalt von nichtleprösen Pusteln, wie Vakzinepusteln) eine oft ganz massenhafte Ausscheidung von Leprabazillen statt. Noch bedeutsamer war die zuerst von R. Koch und Sticker in Indien gemachte und seitdem vielfältig bestätigte Erfahrung, daß bei der Mehrzahl der Leprösen, zeitweise sogar als regelmäßiger Befund, ein lepröses Geschwür in der Nasenhöhle gefunden wird, das im Gegensatz zu der vergänglichen Natur der Hauterscheinungen außerordentlich lange persistiert und von dem aus mit dem Nasenschleim zahlreiche Leprabazillen nach außen abgegeben werden (Fig. 3 u. 4). Über die Deutung dieses Befundes durch Sticker als des Primäraffektes der Lepra wird weiter unten noch gesprochen werden. Häufig finden sich auch Leprabazillen im Sputum, ausgehend von den häufig vorliegenden (Glück) Läsionen der Schleimhäute der oberen Atmungswege; Schäffer wies nach, daß manche Leprakranke ungeheuere Mengen von Leprabazillen beim Husten, Sprechen u. dgl. in Form flugfähiger Tröpfchen in die Außenwelt abgeben; ob diese Bazillen allerdings nicht zum großen Teile abgestorben sein können, entzieht sich mangels der Möglichkeit einer künstlichen Kultur unserer Erkenntnis. Jedenfalls treten für die Verhältnisse der natürlichen Infektion diese infektiösen Sekrete von seiten der oberen Atmungswege in den Vordergrund und sind ihnen gegenüber die Befunde von Leprabazillen in den übrigen Se- und Exkreten des Körpers (Stuhl, Urin, Genitalsekrete) von geringerer praktischer Bedeutung.

Die **Eintrittspforte der Infektion** ist wahrscheinlich am häufigsten gleichfalls in der Nase zu suchen: die Tatsache, daß ein lepröses Nasengeschwür auch als ganz isolierter Befund ohne Vorhandensein irgendwelcher anderer lepröser Krankheitserscheinungen, z. B. bei Angehörigen von Leprakranken vorkommen kann, wird von Sticker in dem Sinne gedeutet, daß das Nasengeschwür den Primäraffekt der Lepra darstellt und daß die Ansteckung am häufigsten direkt von der Nase eines Leprösen auf die Nasenschleimhaut eines Gesunden zustande kommt, wofür einerseits Unreinlichkeit, andererseits enges langdauerndes Zusammenleben (insbesondere der sexuelle Verkehr) leicht zu verwirklichende Infektionsbedingungen darstellen. So wahrscheinlich das Zustandekommen der Ansteckung auf dem Wege der Nasenschleimhaut in zahlreichen Fällen sein mag, so ist diese doch nicht die ausschließlich in Betracht kommende Eintrittspforte; hiergegen spricht zunächst schon, daß der Nasenbefund bei Lepra keineswegs ganz konstant ist und von einigen Beobachtern überhaupt vermißt wurde (wenn nicht dagegen wieder geltend gemacht werden soll, daß in diesen Fällen der Primäraffekt in der Nase zur Zeit der Untersuchung bereits wieder verschwunden gewesen sein mag). Andererseits sprechen manche Erfahrungen auch dafür, daß der Eintritt der Infektion von seiten der Haut erfolgen kann: hierfür wird angeführt, daß bei der barfußgehenden Bevölkerung die ersten Äußerungen der Erkrankung häufig an den Füßen beobachtet werden, wobei es allerdings zweifelhaft sein muß, ob die als „Primäraffekte" an der Haut gedeuteten Flecken oder Papeln wirklich die ersten Läsionen darstellen oder ob nicht ein verborgen gebliebener Primäraffekt in der Nase vorliegt. Auch an die Möglichkeit eines Eintrittes der Infektion durch den Intestinatraktus ist gedacht worden, da es Fälle von Lepra gibt, die bei sonst nur geringfügigen Krankheitsäußerungen

ungeheuere Mengen von Bazillen in Milz und Leber beherbergen (Kolle). Viel besprochen ist auch die Frage, ob die Ansteckung mit Lepra durch blutsaugende Insekten zustande kommen kann; man hat dabei an Stechmücken, Stechfliegen, Wanzen, Krätzemilben, sowie den Demodex folliculorum gedacht. Ein direkter Beweis für die Annahme liegt nicht vor, und nach den epidemiologischen Erfahrungen könnten nur solche blutsaugende Insekten in Frage kommen, die nicht leicht von einem Ort zum anderen sich fortbewegen, da sonst der Erfolg der Absperrungsmaßregeln nicht verständlich wäre. Eine Infektion auf indirektem Wege durch Kleider, Wäsche, Gebrauchsgegenstände, Waschwasser (wo Leprabazillen in der Umgebung von Kranken färberisch zweifellos nachgewiesen sind) ist möglich, und die Erfahrung, daß Wäscherinnen häufig an Lepra erkranken, scheint für eine solche indirekte Infektion zu sprechen; ein wirklicher Beweis und insbesondere die Beantwortung der Frage, wie lange sich der Erreger in der Außenwelt lebend und infektionstüchtig erhalten kann, steht aus, da weder die künstliche Kultur noch der Tierversuch möglich ist.

Kurz erwähnt sei noch die Theorie von Hutchinson, die heute nur noch historisches Interesse bietet, wonach die Lepra durch den Genuß von Fischen verbreitet werden soll; die epidemiologischen Tatsachen, auf welche sich diese Theorie stützt, daß die Lepra hauptsächlich in Küstenländern und bei fischessenden Völkern vorkommt, sind zwanglos durch andere Verhältnisse (Verkehr, Gewohnheiten der Bevölkerung) zu erklären und überdies keineswegs ausnahmslos gültig; ein direkter Beweis für diese jetzt wohl allgemein verlassene Fischtheorie steht aus; über Befunde von leprabazillenähnlichen Bakterien in Fischen mit knotigen und geschwürigen Läsionen der Haut berichtet nur Sticker; doch ist diesen Befunden bei der großen Verbreitung anderer säurefester Bakterien in der Außenwelt keinerlei Beweiskraft zuzusprechen.

Die Frage, ob **Bazillenträger** für die Verbreitung der Lepra eine Rolle spielen, wird verschiedenartig beantwortet werden müssen, je nachdem man den Begriff Bazillenträger definiert. Diejenigen Keimträger, welche ohne zwar sonstige Krankheitserscheinungen darzubieten und sich ihrer Erkrankung selbst bewußt zu sein, bereits mit dem leprösen Primäraffekt an der Nasenschleimhaut behaftet sind, stellen unzweifelhaft eine Ansteckungsquelle dar, die um so bedenklicher ist, als diese Fälle sich oft lange Zeit jeder Kontrolle entziehen. Ob aber auch völlig Gesunde und von jedem Lepraherd freie Bazillenzwischenträger, welche in der Umgebung des Kranken die Leprabazillen zeitweise z. B. in ihrer Nase wie tote Fremdkörper aufnehmen, die Krankheit auf dritte Personen übertragen können, erscheint zum mindesten bisher völlig unbewiesen.

Über Verschiedenheiten der **Disposition** nach Individuen, Altersklassen, Geschlecht und Rasse, sowie nach örtlichen und zeitlichen Verhältnissen, ist nichts Sicheres bekannt; inwieweit eine verschiedene Disposition zur Erklärung dafür herangezogen werden kann, daß in manchen Lepraherden die tuberöse, in manchen anderen die makulo-anästhetische vorherrscht, wurde schon oben auseinandergesetzt. Andere beobachtete Verschiedenheiten in der Ausbreitung der Lepra erklären sich nicht durch verschiedene biologische Verhältnisse des Erregers oder des empfänglichen Organismus, sondern durch verschiedene soziale Bedingungen, die das Zustandekommen der Infektion mehr oder minder begünstigen, insbesondere die Verkehrsverhältnisse; hierauf ist es wohl zurückzuführen, daß in der Regel (aber durchaus nicht immer) eine höhere Erkrankungsziffer unter der

männlichen als unter der weiblichen Bevölkerung beobachtet wird, sofern dies sich etwa nicht dadurch erklärt, daß beim weiblichen Geschlecht, das sich insbesondere bei wilden und halbzivilisierten Völkerschaften sehr viel mehr der ärztlichen Kontrolle entzieht, viele Fälle verborgen bleiben.

Über die **Verbreitungswege der Infektion im erkrankten Organismus** ist folgendes bekannt. Im wesentlichen findet die Verbreitung auf dem Blutwege statt, wie durch die Lagerung der Leprabazillen in den perivaskulären Lymphräumen, sowie durch den gelegentlichen Befund von Bazillen im kreisenden Blut, ja schon durch die Verbreitung der Knoten und Flecke über den ganzen Körper (oft in symmetrischer Anordnung) bewiesen wird. Daneben findet in den Nervenstämmen eine Verbreitung der Bazillen auf aszendierendem Wege statt, und schließlich breitet sich die Infektion auch durch Wachstum der Lepraknoten per continuitatem von einem Gewebe auf ein benachbartes anderes, sowie auf lymphogenem Wege aus.

Die **Giftwirkung** der Leprabazillen kann nur eine ganz geringfügige sein, wenigstens gilt dies für die tuberöse Form der Erkrankung, bei welcher selbst solche Körperzellen, die ganz von Bazillen erfüllt sind, trotzdem lange erhalten bleiben können und bei welcher auch die Allgemeinsymptome verhältnismäßig geringfügig sind. Eher könnte man bei der makulo-anästhetischen Form, bei der ja die Zahl der Bazillen im Gewebe im Verhältnis zu der Schwere der Krankheitserscheinungen nur ganz geringfügig ist, an toxische Wirkung der Erreger denken: doch ist auch hier die Giftwirkung jedenfalls eng an die Bazillenleiber gebunden, und sind die an den Nerven stattfindenden degenerativen Veränderungen wohl meistens als indirekt entstanden (durch Bindegewebswucherung mit nachfolgender narbiger Striktur), zu erklären. Daß auch eine gewisse allgemeine Giftwirkung anzunehmen ist, dafür sprechen die während der akuten Nachschübe auftretenden hyperergischen, der Tuberkulinwirkung analogen, Reaktionserscheinungen, sowie die im Verlaufe der Erkrankung auftretende Umwandlung der Empfänglichkeit des Organismus, welche schließlich zum Übergang der knotigen in die mildere nervöse Form führt; daß aber diese Immunisierungsvorgänge unvollständig bleiben und daher eine wirkliche Heilung der Lepra so selten ist, das spricht eben auch für die Geringfügigkeit der Allgemeinwirkung des Erregers auf den Organismus durch gelöste Stoffwechselprodukte.

Die **Diagnose** der Lepra ist bei ausgebildeten Fällen schon nach den klinischen Erscheinungen meistens mit Sicherheit zu stellen; dagegen kann für die Frühdiagnose die **bakteriologische Untersuchung** oft allein auf den richtigen Weg führen. Bei der tuberösen Lepra lassen sich oft schon im Ausstrichpräparat von Geschwüren oder in der durch Skarifikation von Knoten oder Hautflecken gewonnenen serösen Flüssigkeit Leprabazillen nachweisen; eventuell ist ein kleines Stückchen eines Knotens oder Hautfleckens zu exzidieren und auf Ausstrich- oder Schnittpräparaten zu verarbeiten. Viel schwieriger gelingt der Nachweis der Bazillen bei der anästhetischen Form, wo es oft nötig ist, Serienschnitte von exzidierten Stückchen der erkrankten Haut oder eines verdickten Nervens zu untersuchen. In keinem Falle unterlasse man die Untersuchung der Nasenschleimhaut, wo man, wie oben erwähnt, sowohl bei der tuberösen wie bei der anästhetischen

Form oft ein typisches lepröses Nasengeschwür oder wenigstens Leprabazillen im Nasenschleim findet. Wenn Differentialdiagnose zwischen Lepra und Tuberkulose in Betracht kommt, so ist nur der Tierversuch am Meerschweinchen entscheidend. Auch der histologische Befund von tuberkelartigen Gewebsneubildungen schließt Lepra nicht mit Sicherheit aus („tuberkuloide Lepra“).

Eine sichere **serologische Untersuchungsmethode** für Lepra existiert bisher nicht; Versuche von Komplementbildung mit spezifischen Extrakten aus Lepraorganen („Leprin“) lieferten bisher keine praktisch brauchbaren Resultate, auch das von Deycke aus Streptothrixkulturen gewonnene fettartige Nastin (mit dem bemerkenswerte Heilerfolge bei Leprösen erzielt worden sein sollen) hat sich bisher zu einer praktisch brauchbaren biologischen Methode für die Diagnose der Lepra nicht verwenden lassen.

Von unspezifischen Reaktionen sei zunächst die bei Lepra häufig positiv ausfallende Tuberkulinreaktion erwähnt, deren Erklärung bei der nahen Verwandtschaft beider Erreger ja keine Schwierigkeiten bietet; die Reaktion soll langsamer eintreten als bei Tuberkulose. Auch die Wassermannsche Reaktion ist bei Lepra oft positiv, öfters allerdings auch gerade gegenüber anästhetischen Fällen negativ. Die größte praktische Bedeutung hat die Reaktion des von Lepra Infizierten gegenüber innerlicher Darreichung von Jodkalium (Siebert) gewonnen; nach einer einmaligen (eventuell an mehreren Tagen zu wiederholenden) Gabe von 2—3 g Jodkalium per os tritt nach etwa 8 Stunden eine allgemeine und lokale Reaktion (Fieber sowie Rötung und Schwellung der Krankheitsherde) auf; auch diese Reaktion kann bei alten Fällen, insbesondere bei der anästhetischen Form, ausbleiben. Die Erklärung dieser Reaktion ist vorläufig noch hypothetisch; man kann sich vorstellen, daß durch die Verbindung des Jods mit den an sich wenig wirksamen leprösen Krankheitsprodukten ein giftiger neuer Stoff entsteht oder, daß die durch den leprösen Prozeß geschädigten Blutgefäßwandungen dem Jod gegenüber besonders vulnerabel geworden sind; eine solche Schädigung der Gefäßwandungen mit nachfolgender Störung des Lipoidstoffwechsels würde auch das Zustandekommen der Wassermannschen Reaktion bei Lepra erklären.

Die **Prophylaxe** der Lepra, so verschieden auch ihre Aufgaben in endemisch infizierten Gegenden einerseits und in leprafreien Ländern andererseits sein mag, muß sich in jedem Falle auf dem Grundsatz der in jahrhundertelanger Erfahrung bewährten Absonderungsmaßregeln gegenüber den Leprösen aufbauen. Es braucht dabei nicht schematisch verfahren zu werden, und drakonische Maßregeln, wie sie in Form von zwangsweiser Absonderung jedes Kranken mit Ausstoßung aus der menschlichen Gesellschaft bei allgemeiner Verseuchung im Mittelalter sowie bei drohender Ausbreitung der Infektion in den letzten Jahrzehnten in Hawai angewendet wurden, sind nicht überall nötig; das gleiche Ergebnis läßt sich in Ländern mit hoch entwickelter allgemein hygienischer Kultur und insbesondere bei Kranken, die für die erforderlichen Maßnahmen das nötige Verständnis entgegenbringen, auch schon durch weitaus mildere Praxis erreichen. Die völlige Fernhaltung der Lepra von bisher leprafreien Ländern wird sich bei dem enorm entwickelten Weltverkehr nicht unter allen Umständen

sicher durchführen lassen: freilich wird in Ländern, die durch massenhafte Einwanderung aus leprainfizierten Ländern bedroht sind, eine scharfe Überwachung der Einwanderer und Ausschluß der als krank oder verdächtig Befundenen am Platze sein; eine solche Organisation ist in großzügiger Weise in den Vereinigten Staaten von Nordamerika ausgebildet, und auch in Deutschland bestehen gegenüber den russischen Einwanderern (nicht nur zwecks Abwehr der Lepra, sondern auch anderer exotischer Seuchen) strenge Bestimmungen und sind hierfür großartige musterhaft eingerichtete Quarantäneanstalten vorgesehen. Im übrigen wird aber immer damit gerechnet werden müssen, daß gelegentlich aus überseeischen Ländern Lepra eingeschleppt wird und es kommt allerdings darauf an, rechtzeitig die etwa eingeschleppten Fälle zu erkennen und unschädlich zu machen. Die erste Vorbedingung für die Bekämpfung der Lepra ist daher die Anzeigepflicht, wie sie in Norwegen schon seit 1856 für die Gemeindeärzte besteht und in Deutschland durch Reichsgesetz vom 30. Juli 1900 sowohl für den Arzt wie für die Pfleger des Erkrankten, ferner den Haushaltungsvorstand und Wohnungsinhaber, sowie den Leichenschauer vorgesehen ist. Im Falle des Lepraverdachts ist der beamtete Arzt zur Ermittlung verpflichtet, und ist unter allen Umständen eine genaue Untersuchung des Kranken und seiner Umgebung durch einen Sachverständigen anzuordnen; hierbei ist die bakteriologische Untersuchung und die Rhinoskopie mit heranzuziehen (vgl. oben unter Diagnose); bei negativem Ausfall ist die Untersuchung je nach mehrmonatlichen Zeiträumen mehrfach zu wiederholen. Bei festgestellter Lepra sind seitens des Kranken bestimmte Absonderungs- und Desinfektionsvorschriften einzuhalten; das norwegische Gesetz vom Jahre 1885 schreibt hierfür vor, daß der Erkrankte, wenn möglich sein eigenes Zimmer, jedenfalls eigenes Bett, eigene Wäsche und eigenes Eß- und Trinkgeschirr haben muß und daß eine laufende Desinfektion seiner Kleidung, Wäsche und Gebrauchsgegenstände stattfinden muß. Außerdem ist Anzeige im Fall des Todes, Umzugs oder Internierung im Krankenhause zwecks Schlußdesinfektion vorgeschrieben. Besonders strenge Maßnahmen sind bei offener Lepra (Nasengeschwür, ulzerierte Knoten) angebracht; der Primäraffekt in der Nase und die Prozesse in den oberen Atmungswegen sind durch energische Lokalbehandlung möglichst unschädlich zu machen; geschwürig zerfallene Lepraknoten sind sorgfältig zu verbinden, um die Ausstreuung von Bazillen in die Außenwelt zu verhindern; das Verbandzeug ist nach Wechsel zu verbrennen. Wenn diese Maßnahmen in der eigenen Wohnung des Erkrankten nicht in vollständig zuverlässiger Weise durchgeführt werden, so ist eine Unterbringung des Kranken in eine geschlossene Anstalt, im Notfalle selbst zwangsweise anzuordnen, wie das auch im deutschen Reichsseuchengesetz vorgesehen ist. Durch geeignete Belehrung der Umgebung des Kranken, wie sie insbesondere von Armauer Hansen in Norwegen in weitestem Umfang durch gemeinverständliche Vorträge in den verschiedensten Teilen des Landes stattgefunden hat, läßt es sich erreichen, daß die meisten Kranken selbst zur Einsicht der Notwendigkeit ihrer Unterbringung in geschlossenen Anstalten geführt werden und die Anstalt freiwillig aufsuchen. Auch die Tätigkeit privater Vereine zur Bekämpfung der Lepra kann in diesem Sinne sehr

wirksam sein, wie z. B. in Rußland. Selbstverständlich müssen freilebende Leprösc von gewissen Berufen, die eine besondere Gefahr der Verbreitung der Ansteckung mit sich bringen (Lehrer, Erzieher, Handel mit Nahrungsmitteln) ferngehalten werden. Unter allen Umständen sollte leprösen Personen die Heirat verboten sein; jedenfalls sind Kinder möglichst frühzeitig von ihren leprösen Eltern zu trennen. — In lepraverseuchten Ländern ist die Einrichtung besonderer Leproserien unentbehrlich; unter Umständen sind statt geschlossener Anstalten, von welchen die eingeborene Bevölkerung sich fernzuhalten und die Erkrankungsfälle zu verheimlichen bemüht ist, besondere Leprakolonien (Lepradörfer) zu empfehlen, die sich durch Ackerbau selbst erhalten und eventuell staatlicherseits unterstützt werden. Außerdem empfehlen sich in Lepraländern alle diejenigen Maßnahmen, die zur möglichst vollständigen Aufdeckung aller Krankheitsfälle führen, wie periodische Untersuchung der Schulkinder, Einrichtung von Polikliniken und vor allem Ausbildung der Ärzte in der Leprakunde durch Fortbildungskurse u. dgl. Die persönliche Prophylaxe im endemischen Herde besteht für den Europäer in der Vermeidung jedes intimen Kontakts mit Eingeborenen (selbst scheinbar ganz Gesunden, wegen der Möglichkeit latenter Infektion); jede Wohnung sollte beim Bezug zunächst gründlich desinfiziert und von Ungeziefer befreit werden, weil die Möglichkeit einer indirekten Infektion nicht mit Sicherheit auszuschließen ist. Für die Verhältnisse des Krieges (russische Ostseeprovinzen) rät Blaschko, Häuser, in denen Leprakranke wohnen oder gewohnt haben, keinesfalls für Einquartierungszwecke zu benützen.

Literatur.

Zusammenfassende Darstellungen:

Hansen, G. A., „Lepra“, in Kolle u. Wassermann, Handb. d. path. Mikroorg., 1. Aufl., Bd. II, 1903.
Babes, „Lepra“, ebenda, Nachtragsband 1907.
Jadassohn, „Lepra“, ebenda, 2. Aufl., Bd. IV, 1913.
Sticker, G., „Lepra“, in Mense, Handb. d. Tropenkrankh., 2. Aufl., Bd. III, 1, 1914.

Wichtige Einzelarbeiten:

Danielssen u. Boeck, Traité de Spedalskhedea. Paris 1848.
Hansen, A., Virch. Arch., Bd. LXXI.
Neisser, A., Breslauer ärztl. Zeitschr. 1879.
Unna, Monatsh. f. Bakt. 1885.
Koch, R., Klin. Jahrb., Bd. VI.
Sticker, G., Arb. a. d. Kaiserl. Gesundh.-Amt, Bd. XVI.
Glück, Internat. Leprakonferenz, Bd. I, Abt. 1, S. 18. Berlin 1897.
Kirchner, M., Klin. Jahrb. 1909, Bd. XXII.
Kedrowski, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., Bd. XXXVII.
Marchoux u. Bourret, Ann. Inst. Pasteur 1909, Bd. XXIII, Nr. 7.
Nicolle, ibid., Bd. XX, Nr. 5.
Melcher u. Ortmann, Berlin. klin. Wochenschr. 1885, Nr. 13; 1886, Nr. 9.
Stanziale, Zentralbl. f. Bakt., Abt. 1, Orig., Bd. LXXV, Nr. 7.
Stefansky, ebenda, Bd. XXXIII.
Dean, Journ. of Hyg., Vol. 5, Nr. 1.
Uhlenhuth u. Westphal, Klin. Jahrb. 1901, Bd. VIII,.
Buisson, „Lepra“ (Biblioth. internat.), Bd. IV, S. 102.
Kolle, Deutsche med. Wochenschr. 1899.
Schäffer, Festschrift für Pick. Wien 1898.
Hutchinson, Leprosy and fish. eating. London (Constable Co.), 1911.
Siebert, „Lepra“ (Biblioth. internat.), Bd. V, Nr. 4.
Blaschko, Deutsche med. Wochenschr. 1915, Nr. 23.

Die epidemische Cholera
(Cholera asiatica).

Von

Dr. E. Friedberger,
Professor der Hygiene an der Universität Greifswald.

Mit 15 Figuren im Text.

Begriffsbestimmung. Wir bezeichnen mit dem Wort „Cholera“ eine bei uns meist im Spätsommer auftretende Erkrankung mit einem ganz charakteristischen und spezifischen Symptomenbild, das sich im wesentlichen in heftigem Erbrechen sowie Durchfällen mit reiswasserähnlichen Stühlen äußert und in vielen Fällen zum Tode führt. Man nannte sie in früheren Jahrhunderten wegen des Aussehens der Stühle auch „weiße Ruhr“ im Gegensatz zur Dysenterie, der „roten Ruhr“.

Dieses klinische Bild wird durch chemische Gifte, wie Arsen, Antimon usw., vor allem aber durch eine Reihe von Erregern hervorgerufen, von denen im wesentlichen nur einer, der von Koch zuerst gesehene und gezüchtete „Vibrio cholerae asiaticae“, der Krankheit häufig*) einen besonders deletären und epidemischen Charakter verleiht und daher als das „dominante Bakterium“**) (Friedberger) des klinischen Bildes bezeichnet werden kann. Nur mit dieser, durch den wohldefinierten Kochschen Bazillus erzeugten Choleraseuche, die wir auch als „indische“, „asiatische“ und „pandemische Cholera“ der endemischen „Cholera nostras“***) gegenüberstellen, beschäftigen sich die nachstehenden Ausführungen. Man bezeichnet sie allgemein als Cholera schlechthin, wobei man unter völliger Loslösung vom klinischen Bild auch da von „Cholera“ spricht, wo lediglich der Erreger auch ohne klinische Symptome nachgewiesen ist.

Das ist aber, wie noch weiter unten gezeigt werden wird, sehr häufig der Fall. Andererseits läßt sich auch der Kochsche Vibrio keineswegs bei allen Fällen, die innerhalb einer Epidemie an dem typischen Krankheitsbild im klinischen Sinne leiden, nachweisen. So starben z. B. in Hamburg 1892 12‰ der Einwohner an Cholera mit Vibrionen, während 4‰ gleichzeitig „Brechdurchfällen“ erlagen, bei

*) Anscheinend fast ebenso häufig, ja vielleicht noch häufiger, als das schwere Krankheitsbild bedingt allerdings der Choleravibrio gerade nach den Erfahrungen der letzten Jahre auch leichte, sehr schnell vorübergehende Diarrhoen.

**) Als „dominanten Erreger“ oder „Haupterreger“ bezeichnet man nach Friedberger bei Infektionskrankheiten, deren klinisches Bild durch mehrere Erreger hervorgerufen werden kann, denjenigen dieser Mikroorganismen, der am häufigsten die betreffende Infektion verursacht und vor allem die hauptsächlichste Ursache des epidemischen Auftretens ist.

***) Der Engländer bezeichnet die Cholera nostras als Cholera anglica, der Amerikaner als Cholera americana.

denen Vibrionen nicht nachgewiesen werden konnten. Es ist das wohl zum Teil auch auf die damals noch mangelhafte Züchtungsmethoden zurückführen. Doch ist zu erwägen, daß sie ausreichten, um eine ganze Anzahl ambulanter Träger zu ermitteln und daß andererseits auch die Anforderungen in jener Zeit noch geringer waren, die an einen Vibrio gestellt wurden, um ihn als Choleraerreger zu klassifizieren.

Geschichtliches. Die indische Cholera ist die jüngste, zum mindesten die am spätesten bekannt gewordene, der großen pandemischen Seuchen. Ihre Heimat hat sie, wie angenommen wird, in Niederbengalen im sumpfigen Gangesdelta. Von diesem endemischen Herd aus hat sie sich wahrscheinlich schon in früheren Jahrhunderten über Asien ausgebreitet, ist aber angeblich niemals nach Europa gelangt*).

Das erste Auftreten einer Choleraepidemie in Vorderindien wurde in Europa im Jahre 1816 bekannt. Mit dem Jahre 1817 beginnt ihre epidemische Verbreitung über ganz Indien, aber allmählich überschreitet die Seuche ihr eigentliches Heimatland und dringt in Riesenschritten fast über die ganze bewohnte Erde, indem sie den Charakter einer Weltseuche annimmt. Abgesehen von einsamen Inseln und den abgelegenen Teilen des arktischen und subarktischen Gebietes ist nur der australische Kontinent dauernd von der Cholera verschont geblieben. Seit ihrer ersten großen Ausbreitung hat sie wiederholt verheerende Wanderzüge angetreten und dabei immer hunderttausende von Opfern gefordert. In Indien betrug die Zahl der Todesfälle 1880 mit 1892 $4^1/_2$ Millionen. 1866 erlagen von der preußischen Armee 4529 Soldaten an der Cholera = 87% aller Todesfälle an Krankheiten. Die Ursache der anscheinend plötzlichen pandemischen Verbreitung ist vollkommen ins Dunkel gehüllt. Neue Bahnen des Weltverkehrs aus Asien wurden um diese Zeit nicht erschlossen.

Bei uns in Deutschland ist die Seuche fast regelmäßig von Osten her, den großen Flußläufen folgend, eingeschleppt worden.

Wichtig, aber noch nicht ganz aufgeklärt ist die Tatsache, daß in Ländern, in denen Cholera herrschte, gewisse Orte von allen Epidemien verschont geblieben sind. In Deutschland hat bei keiner der großen Epidemien in Hannover, Frankfurt a. M. und Stuttgart Cholera geherrscht.

Man kann namentlich nach der Darstellung von Hirsch und nach den späteren Angaben von Koch, Gaffky und anderen sieben große Seuchenzüge bei der Cholera unterscheiden, wobei allerdings gewisse Willkürlichkeiten in der Einteilung nicht zu vermeiden sind.

Der erste Seuchenzug 1817—1823 blieb noch wesentlich auf Asien beschränkt, erreichte aber schon die Grenzen Rußlands.

Die zweite Choleraepidemie, die von 1826—1837 dauerte, wurde von Bengalen auf dem Karawanenweg über Persien nach Rußland verschleppt, andererseits über Mesopotamien nach Arabien, Ägypten und Afrika. Nach Deutschland gelangte die Seuche auf drei Wegen von Rußland aus im Jahre 1831. Von da zog sie weiter nach Österreich und dem Balkan einerseits, nach West- und Nordeuropa andererseits. Von Spanien aus kam dann die Seuche nach Südfrankreich, Italien und wiederum nach Österreich und Deutschland zurück, das innerhalb dieser Pandemie

---

*) Die älteste literarische Quelle, die wir vielleicht auf Cholera beziehen dürfen, ist ein Sanskritwerk, das etwa 800 nach Christus niedergeschrieben wurde. Nähere Nachrichten haben wir aus der Mitte des 17. Jahrhunderts darüber, daß die Cholera in Indien damals bereits endemisch war.

zum zweitenmal ergriffen wurde. Auch nach England, Kanada, den Vereinigten Staaten und Zentralamerika wurde die Seuche verschleppt.

Bei der dritten Pandemie (1846—1861) deckt sich die Einzugsstraße in Europa und das Verbreitungsgebiet etwa mit der vorhergehenden; nur daß auch Südamerika, China und Japan befallen wurden.

Die vierte Pandemie (1863—1875) wählte einen anderen Weg und zeigte, vielleicht entsprechend der Entwicklung des Verkehrs durch Dampfschiffe und Eisenbahn, ein wesentlich schnelleres Fortschreiten. Auf dem Seeweg war sie durch Pilgerschiffe im Mai 1865 nach Ägypten gekommen und wurde von da aus innerhalb weniger Wochen durch den Dampferverkehr über ganz Süd- und Osteuropa verbreitet. England und Deutschland wurden 1866 verseucht. In Preußen starben allein in diesem Jahr 114683 Personen. Gleichzeitig verbreitete sich die Seuche über Nord- und Ostafrika, Zentralamerika und von da aus nach Nord- und Südamerika. Nach kurzem Rückgang, aber keinem völligen Erlöschen, speziell in Rußland, kam ein weiterer Ausbruch in den Jahren 1871—1873. In Deutschland starben 1871—1874 33651 Menschen.

Die fünfte Cholerapandemie beginnt wieder nach vorausgegangenen Epidemien, speziell in Japan (1877—1879) mit einer Epidemie in Ägypten im Jahre 1883. Nach Europa wurde sie damals nicht verschleppt.

In die folgenden Jahre fallen kleinere Epidemien in Südeuropa und Österreich.

Die sechste Pandemie kommt wieder auf dem Landweg 1892 nach Rußland; hier forderte sie in den Jahren 1892—1894 etwa 80000—100000 Opfer und griff gelegentlich auch auf Westeuropa über. Hierher gehört die große Hamburger Epidemie 1892 mit 16956 Erkrankungen und 8605 Todesfällen und die Epidemien in Ägypten 1895—1896.

Die jüngste, die siebente Pandemie beginnt 1902 mit dem Einbruch der Seuche in Ägypten, wo sie innerhalb weniger Monate 30000 Opfer forderte, Von hier verbreitete sich die Cholera im folgenden Jahr über Syrien, Kleinasien. Rußland, wo von 1905—1910 kleinere und größere Epidemien statthatten. Gelegentlich griff die Seuche auf Deutschland (1905, 1910) über; eine epidemische Verbreitung ist hier nicht erfolgt, wohl aber in den Ländern des Mittelmeeres im Jahre 1910/1911. Im Jahre 1912 flackerte die Seuche im Balkankrieg wieder auf, wo sie vor Tschataldscha, namentlich bei den Türken, aber auch bei den Bulgaren große Opfer forderte. Auch in der griechischen und rumänischen Armee herrschte Cholera.

In dem gegenwärtigen Weltkrieg hatten wir 1914/15 Cholera, ausschließlich an der Ostfront. Im ersten Kriegsjahr kamen in Österreich 22000 Choleraerkrankungen mit 7672 Todesfällen vor (50 % aller Todesfälle in Galizien). Im Juli bis September 1915 entfallen auf 26000 Erkrankungen 57 % Todesfälle ($^8/_{10}$ in Galizien). In Deutschland betrug die Zahl der Choleraerkrankungen bei der Zivilbevölkerung bis Januar 1916 nur 78. Im Westen kamen bei den Truppen nur vereinzelte Fälle durch Verschleppung aus dem Osten zur Beobachtung. Erheblicher herrchte die Cholera in der Türkei.

Offenbar handelt es sich im Krieg nur um die letzten Ausläufer der jüngsten Pandemie, die zum Glück schon ihre Kraft verloren hatte und trotz ungünstiger äußerer Bedingungen nur vereinzelt zur allgemeinen Ausdehnung kam. Dafür spricht die Tatsache, daß die Cholera häufig nicht nur da, wo sie mit behördlichen Maßnahmen „bekämpft“ wurde, sondern auch da, wo nichts geschah, epidemiologisch meist einen sehr milden Charakter zeigte und bald ganz erlosch.

Im Gegensatz zu manchen anderen Pandemien, wie z. B. Influenza, ist die Cholera stets relativ langsam vorgeschritten. oft entlang den Flußläufen, selbst dann, wenn der Verkehr allmählich andere Bahnen eingeschlagen hatte. Obwohl der Verkehr natürlich in allen Richtungen ging, ist dabei die Cholera bei uns fast nur von Osten nach Westen und von Süden nach Norden gewandert.

Die Cholera ist vorzüglich eine Krankheit des Hochsommers und des Herbstes. Mögen auch vereinzelte Winterepidemien namentlich in größeren Städten und geschlossenen Anstalten vorgekommen sein,

so handelt es sich doch da um seltene Ausnahmen. Auch stehen diese Epidemien an Intensität gegenüber den Spätsommerepidemien zurück. Die Cholera herrscht also vorwiegend in der Jahreszeit, in der auch der einheimische Brechdurchfall am häufigsten ist. Dabei werden die ärmeren Bevölkerungsklassen am meisten von der Cholera befallen (s. S. 518 Tabelle), wie ja auch von den übrigen Darmerkrankungen.

Pathologische Anatomie. Entsprechend dem Sitz der Choleraerkrankungen zeigen sich die pathologisch-anatomischen Veränderungen vorwiegend im Darm, speziell im Dünndarm. Bei der akuten Form der Cholera, bei der der Tod schon nach Stunden im Stadium algidum erfolgt, findet sich im Dünndarm ein wässeriger Inhalt mit Schleimflocken und Epithelfetzen, der von R. Koch als „Reiswasser", „Sagowasser" oder bei etwas festerer Beschaffenheit als „mehlsuppenähnlich" bezeichnet worden ist. Dabei überwiegen im Darminhalt oft die Choleravibrionen die übrige Flora, ja sie können fast in Reinkultur vorhanden sein. Der Magen ist frei von Erregern, sofern nicht durch den Brechakt Darminhalt in ihn eingetreten ist. Vorwiegend finden sich die Choleravibrionen im Dünndarm. In den anderen Darmabschnitten sind die Veränderungen geringer und dementsprechend ist es auch die Zahl der Bakterien. Diese nehmen mit der Intensität der Prozesse in der Darmwand an Menge zu bis zur Ileocöcalklappe, wo sowohl die Zahl der Bakterien als auch die Veränderungen in der Darmwand am stärksten zu sein pflegen.

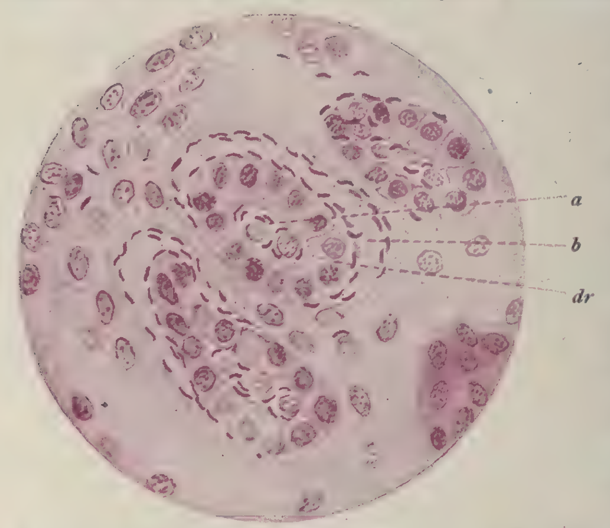


Fig. 1. Schnitt durch die Schleimhaut des Darmes bei Cholera. Im Innern der Drüse (*dr*), bei (*a*) und zwischen Epithel und Basalmembran (*b*) zahlreiche Vibrionen.

Was nun diese Veränderungen der Darmwand selbst anlangt, so fällt zunächst eine starke Hyperämie der Gefäße auf, die dem Darm schon von außen eine pfirsichrote Farbe verleiht, ähnlich wie wir sie bei der Kohlenoxydvergiftung haben. Neben dieser Gefäßinjektion besteht starke Epitheldesquamation. In schwereren Fällen ist die Darmwand nicht hellrot, sondern dunkelrot bis blauschwarz verfärbt infolge der vollkommenen Nekrotisierung und des reichlichen Blutaustritts. Der Darminhalt ist dann nicht mehr hell, sondern blutig rot gefärbt, etwa wie „Fleischwasser". In schwersten Fällen kommt es zur völligen Abstoßung des vielfach nekrotisierten Darmepithels. Die bloßliegende Submukosa zeigt starke Rötung und Entzündung.

Die Cholerabakterien sind bei der gewöhnlichen Form der Erkrankung im Epithel der Darmwand angesiedelt, sowohl im Deck-

epithel der Zotten wie im Drüsenepithel der Lieberkühnschen Krypten (Fig. 1). Bei der nekrotisierenden Form dringen sie bis zur Muskelschicht vor. Hier finden sich neben den Vibrionen auch massenhaft sekundär eingewanderte Koli- und andere Darmbakterien.

Auch bei der schwersten Form der Cholera, die so stürmisch verläuft, daß es nicht einmal zur Ausscheidung von Reiswasserstühlen und zu Epitheldesquamation kommt (Cholera sicca), finden sich die Erreger im Darmepithel. In den dem Darminhalt beigemischten Schleimflöckchen liegen die Choleravibrionen häufig in der von Koch zuerst beschriebenen „fischzugartigen" Anordnung (s. Fig. 2). Die Lagerung ist jedoch nicht etwa für den Choleravibrio absolut charakteristisch.

Bemerkenswert ist es, daß nach den Untersuchungen einer Reihe von Autoren sich die Choleravibrionen auch ständig in der Gallenblase finden (s. S. 507). Hier kommen sie wie beim Typhus oft in Reinkultur vor, und ähnlich wie beim Typhus halten sie sich auch länger wie im Darm in der hier gleichfalls entzündeten Blase (bis zu 1 Jahr, Zlatogoroff). Namentlich in der Agone dringen die Vibrionen auch ins Blut ein und lassen sich in den inneren Organen nachweisen.

Die Einwanderung des Choleraerregers ins Blut und die inneren Organe scheint nach Untersuchungsergebnissen bei der letzten Choleraepidemie in Rußland viel häufiger vorzukommen als man früher annahm (s. unten S. 507 Fig. 13). Es dürfte hier ein ähnliches Verhalten vorliegen wie bei Typhus, Diphtherie usw., wo man auch erst relativ spät mit Fortschreiten der Verbesserung der Methodik die Erreger jenseits der Prädilektionsstelle im Organismus beobachtet hat.

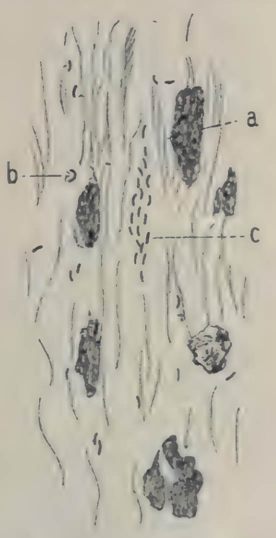


Fig. 2. (Nach Koch.) Deckglaspräparat vom Inhalt eines Choleradarmes. Kerne der abgestorbenen Epithelien (*a*). Halbkreisförmiger Kommabazillus (*b*). Besonders charakteristische Gruppierung der Kommabazillen (*c*). 600 : 1. Aus „Flügge, Mikroorganismen", Bd. II. Verlag von F. C. Vogel, Leipzig.

Bei dem Spättod am sogenannten „Choleratyphoid" lassen sich in der Darmwand meist keine Choleravibrionen mehr nachweisen. Im Darminhalt, der wieder fäkulente Beschaffenheit zeigt, aber auch noch blutig jauchig sein kann, sind sie äußerst spärlich vorhanden und nur mittels Anreicherungsverfahren (s. S. 500) aufzufinden. Die Darmwand ist beim Choleratyphoid mit diphtherisch nekrotischen Membranen bedeckt und schwärzlich blutig verfärbt.

In längerdauernden Fällen kommt es wohl infolge Ausscheidung der aus dem Choleravibrio sekundär gebildeten Giftstoffe (s. S. 512 ff.) durch den Harn auch zu parenchymatösen Nierenentzündungen (trübe Schwellung).

Morphologie des Choleravibrio. Der Choleraerreger erscheint im Präparat als ein 1,5 μ langes, etwa 0,4 μ breites, leicht gekrümmtes Stäbchen (Fig. 3, 4). Er ist lebhaft beweglich. Schon Leyden vergleicht das Bild des Cholerastuhles im Hängetropfen mit einem tanzenden Mückenschwarm. Die Bewegung wird bedingt durch eine end-

ständige Geißel (Fig. 5). Auch andere Vibrionen, z. B. der Vibrio Metschnikovi, sind monotrich; jedoch sind Vibrionen mit mehreren Geißeln niemals echte Choleravibrionen. Dies ist ein Merkmal, das an Zuverlässigkeit den serologischen Methoden mindestens gleichsteht.

Neben der gewöhnlichen Kommaform sieht man Halbkreise, S-Formen (durch Aneinanderlagern zweier Vibrionen mit ihren Enden

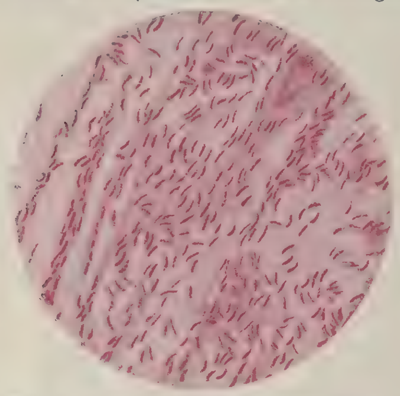


Fig. 3. Ausstrichpräparat aus einer Schleimflocke vom Dünndarminhalt bei Cholera. (Nach Kolle und Schürmann.)

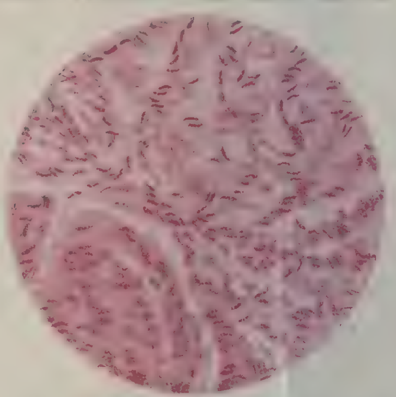


Fig. 4. Deckglaspräparat von Fäzes bei Cholera. Neben den Vibrionen Darmspirochäten. (Nach Kolle und Schürmann.)

entstanden) und Schraubenformen. Die letzteren sind als solche nur im Hängetropfen erkennbar; im gefärbten Präparat imponieren sie als Wellenlinien (Fig. 6). Ganz junge Kulturen auf optimalen Nährböden enthalten keine solchen spirochätenähnlichen Formen. Diese finden sich erst in älteren Kulturen (mehr als 24 Stunden alte). Daneben zeigen sich noch als Involutionsformen in älteren Kulturen, besonders auf ungünstigen Nährböden, keglige, eiförmige, flaschen- und spindelförmige Gebilde (Fig. 7), die schwer färbbar sind und manchmal in ihrem Inneren Lücken aufweisen, welche irrtümlich als Sporen gedeutet wurden. Eine morphologische Differenzierung des Choleraerregers von choleraähnlichen eingeißeligen Vibrionen ist nicht möglich. Hier führen nur die Immunitätsreaktionen zum Ziel (s. S. 515). Aber auch nicht einmal morphologisch stimmen die einzelnen Kulturen des Choleraerregers vollkommen überein; es finden sich erhebliche Abweichungen in Größe und Krümmung bei den einzelnen Stämmen. In älteren, nur

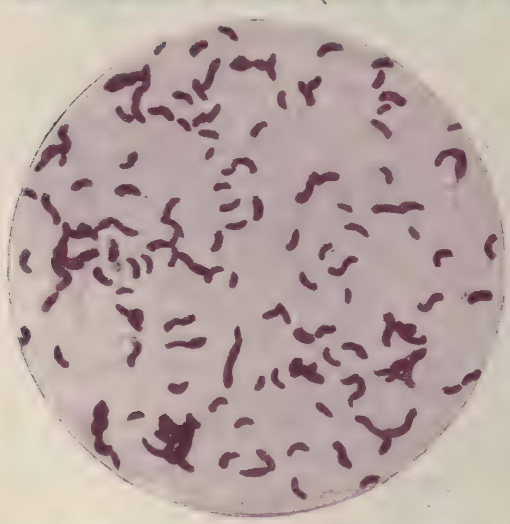


Fig. 5. Choleravibrionen. Geißelfärbung.

auf Agar fortgezüchteten Kulturen kann der Kommabazillus seine charakteristische Form ganz verlieren und ein gerades Stäbchen werden, das selbst bei Tierpassage nicht immer in die Ursprungsform zurückgeht.

Wichtiger als derartige „Degenerationsformen" künstlicher Kulturen ist nun aber die Tatsache, daß auch in frisch aus den Fäzes gezüchteten Kulturen neben der gewöhnlichen typischen Kommaform morphologisch und kulturell bedeutend abweichende „Mutationen" auftreten können (s. S. 500 ff.).



Fig. 6. Involutionsformen des Choleravibrio in alten Bouillonkulturen. (Nach Kolle u. Schürmann.)



Fig. 7. Involutionsformen der Choleraspirillen. (Nach van Ermenghem.) 700 : 1. Aus „Flügge, Mikroorganismen", Bd. II. Verlag von F. C. Vogel, Leipzig

Die Färbung des Choleravibrio gelingt leicht mit den gebräuchlichen basischen Anilinfarben möglichst in verdünnten Lösungen (Karbolfuchsin 1:10), wobei die typische Kommaform besonders deutlich hervortritt. Für Schnittfärbung sind die üblichen Methoden anzuwenden. Eine Differentialfärbung haben wir bis heute noch nicht. Im Gewebe sind die typischen Kommaformen selten ausgeprägt. Die Vibrionen erscheinen vielmehr leicht gestreckt. Sie sind gramnegativ.



Fig. 8. Choleragelatinekultur 24 Std., 50 : 1. (Nach Kolle u. Schürmann.)

Kulturelles Verhalten. Anfangs hielt man sich bei der Diagnose der Cholera ausschließlich an die morphologischen Merkmale. Als dann eine große Zahl von Kommabazillen in der Außenwelt *)

*) Hier ist vor allem der Vibrio Deneke (aus altem Käse), der für Tauben pathogene Vibrio Metschnikovi, zahlreiche Wasservibrionen (Dunbar u. a.) zu erwähnen.

auch in den Fäzes gefunden wurden, die nichts mit der Cholera zu tun haben, wurden die kulturellen Merkmale herangezogen und ihnen zu Unrecht ein Wert beigemessen, der ihre wahre Bedeutung für die Differentialdiagnose weit übertrifft.

Der Choleravibrio ist streng aerob, ohne Sauerstoff stellt er nach Hesse das Wachstum vollkommen ein; er wächst auf allen gebräuchlichen Nährböden bei alkalischer Reaktion.

Auf der Gelatineplatte hat das Wachstum gewisse charakteristische Merkmale. Nach 24 Stunden imponieren die Kolonien bei schwacher Vergrößerung als helle tautröpfchenartige Gebilde. Der Rand ist nicht kreisrund, sondern leicht unregelmäßig und höckerig (Fig. 8). In etwas älteren Kolonien ist die Oberfläche granuliert wie mit Glasstaub bestreut, in noch älteren stärker granuliert, mit unregelmäßigem Rand (Fig. 9). Das stärkere Lichtbrechungsvermögen jüngerer Cholerakulturen gestattet bei der Abimpfung einen gewissen Anhalt gegenüber Koli. Nach 48 Stunden zeigen Gelatinekolonien deutliche Verflüssigung. Die Kolonie ist dabei auf den Boden des Verflüssigungstrichters gesunken. Es kommt aber bei Cholera selten, sofern die Aussaat nicht sehr dicht ist, zu vollkommener Verflüssigung der ganzen Platte im Gegensatz zu anderen verflüssigenden Bakterien. Ältere Kulturen verlieren das Verflüssigungsvermögen und zeigen ein mehr bräunliches Wachstum.

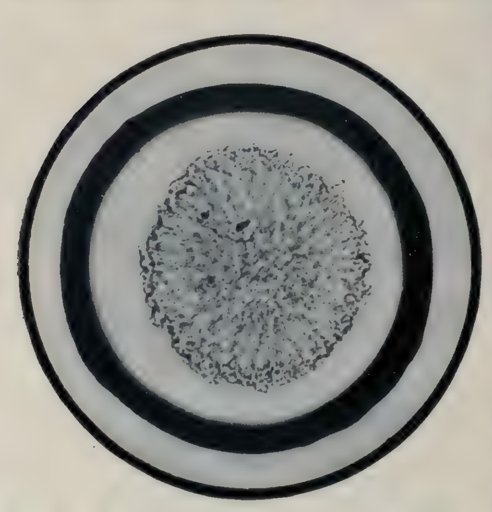


Fig. 9. Choleragelatinekulturen 72 Std., 125 : 1. (Nach Zettnow.)

Viele Cholerakolonien weisen überhaupt nicht das als typisch angegebene Wachstum auf; andere Bakterien, speziell andere Vibrionen zeigen es unter Umständen. Die Gelatineplatte hat also keinen diagnostischen Wert, sondern ist nur ein Hilfsmittel zur Erleichterung des Auffindens der Cholerakolonie.

Das Wachstum des Choleravibrio im Gelatinestich nimmt stark nach unten ab, da der Choleraerreger ein ausgesprochenes Sauerstoffbedürfnis hat. Die Verflüssigung beginnt an der Oberfläche, und im oberen Teil des Verflüssigungstrichters bildet sich meistens infolge Wasserverdunstung eine von Gelatine umschlossene Luftblase. Mit fortschreitender Verflüssigung besteht die Stichkultur nicht mehr aus einem zusammenhängenden Faden, sondern zerfällt in einzelne Teile, bis schließlich die Kulturmasse ganz in den verflüssigten Stichkanal nach unten sinkt (Fig. 10).

Die Gelatinestichkultur ist ebenso gering für die Diagnostik zu bewerten wie die Gelatineplatte. Viele andere Vibrionen wachsen genau

wie der Kochsche Vibrio und zudem ist auch das Wachstum im Stichkanal bei Cholera weitgehend abhängig von der Konzentration der Gelatine.

Auf der Agarplatte ist das Wachstum wenig charakteristisch. Im halb durchfallenden Licht zeigen viele, aber auch keineswegs alle Cholerakolonien (jedoch auch viele andere Vibrionen) einen eigentümlichen irisierenden Glanz, der den Kolonien der anderen Darmbakterien meist fehlt (Fig. 11). Über andere Wachstumsformen s. S. 500.

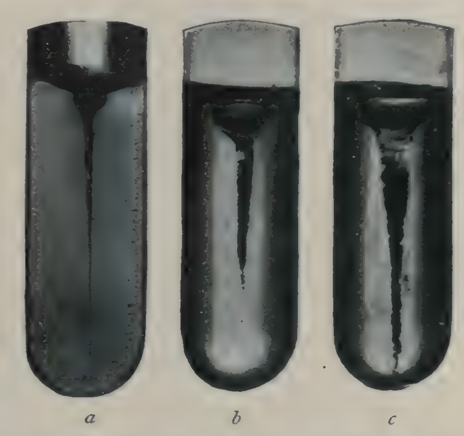


Fig. 10. Choleravibrio. Strichkultur in Nährgelatine. *a* 2 Tage alt, *b* 3 Tage alt, *c* 6 Tage alt. (Nach Fränkel u. Pfeiffer.)

Wachstum auf Kartoffel: Bei Temperaturen unter 24° kein Wachstum, bei höheren Wärmegraden dünne Rasen von fadenziehender Konsistenz. Es besteht eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Wachstum des Rotzbazillus auf der Kartoffel, doch ist die Farbe der Kultur mehr hellbraun.

In Milch üppiges Wachstum, keine Gerinnung; Wachstum auf Serum erfolgt unter Verflüssigung.

In alkalischer Bouillon erfolgt diffuse Trübung und Bildung einer Oberflächenhaut nach etwa 18 Stunden. Bei weiterem Wachstum sinkt das Häutchen zu Boden.

Das Wachstum in Peptonwasser entspricht dem in Bouillon und erfolgt im Gegensatz zu vielen anderen Bakterien sehr üppig schon bei 1% Pepton mit 0,5% NaCl innerhalb weniger Stunden. Dabei sammeln sich die Vibrionen besonders an der Oberfläche der Nährlösungen entsprechend ihrer Beweglichkeit und ihrem Sauerstoffbedürfnis und sind hier schon nach 6 Stunden in großen Mengen nachweisbar.



Fig. 11. Agarplatte vom Cholerastuhl mit Cholerakolonien (hell leicht bläulich irisierend) und Colikolonien (gelblich). (Nach Kolle u. Schürmann.)

Auf diesem eigentümlichen Verhalten der Choleravibrionen (und anderer Vibrionen) in 1%igem Peptonwasser beruht ein zuerst von Schottelius angegebenes Anreicherungsverfahren mittels Vorkultur (s. S. 373)*)**).

Auch in eiweißfreien Nährlösungen (s. S. 359) ist das Wachstum üppig.

*) Die Anreicherung in Galle (Otolenghi) nach dem Beispiel der Typhusanreicherung leistet kaum mehr.

**) Bandi setzt zum Peptonwasser agglutinierendes Choleraimmunserum

In Traubenzuckerbouillon bildet sich Milchsäure, Essigsäure und Buttersäure.

Wichtig ist die Alkalität jeglichen Nährbodens für Cholera. Das Optimum des Alkalizusatzes liegt, vom Lackmusneutralpunkt gerechnet, bei 3 ccm 10%iger Natronlauge auf 100 ccm Nährlösung. Es genügt schon nach Kitasato ein Säuregrad von 0,7% HCl, um das Wachstum zu unterdrücken. Andererseits besteht eine Unempfindlichkeit gegen erhöhte Alkaleszenz des Nährbodens, die die der meisten anderen Bakterien, vor allen Dingen der Begleitbakterien im Darm (Koli), erheblich übertrifft. Darauf beruhen die von Dieudonné, Aronson u. a. angegebenen Differentialnährböden (s. Methoden S. 374).

Die chemischen Leistungen des Choleraerregers sind gering und haben keine für die Identifizierung brauchbare Reaktion ergeben. Bei der Zerstörung von Eiweißsubstanzen werden keine stinkenden Spaltprodukte und kein Schwefelwasserstoff gebildet. Jedoch zeigen Cholerakulturen wie übrigens auch andere Bakterien einen eigentümlichen, an Sperma erinnernden Geruch.

Der Choleravibrio bildet wie die meisten Bakterien Indol aus dem Eiweiß des Nährbodens und reduziert zugleich die im Nährboden vorkommenden Nitrate zu Nitriten.

Auf diesen beiden chemischen Leistungen beruht die von Poehl sowie Bujwid und Dunham entdeckte „Cholerarotreaktion".

Läßt man nämlich in eine flüssige Cholerakultur (Bouillon oder Peptonwasser) konzentrierte Schwefel- oder Salzsäure tropfenweise längs der Wand des Reagenzglases zufließen, so wird aus den Nitriten salpetrige Säure in Freiheit gesetzt, die sich mit dem Indol zu einem roten Körper, dem Nitrosoindol verbindet.

Die Cholerarotreaktion ist keineswegs für Cholera charakteristisch, wie man früher annahm, sondern wird speziell vor einer ganzen Reihe von Vibrionen gegeben. Dagegen hat der negative Ausfall eine gewisse Beweiskraft, obwohl sie auch bei echter Cholera nicht regelmäßig auftritt.

Abweichungen vom „Typus" in der Morphologie und im kulturellen Verhalten.

Im Anschluß an ältere Einzelbeobachtungen von Kruse, Metschnikoff und Kolle haben Bärthlein, Eisenberg u. a. Abweichungen von den eben beschriebenen typischen Formen der einzelnen Individuen wie der Kolonien näher studiert. Diese abweichenden Formen finden sich nicht nur bei Überzüchtung älterer Laboratoriumskulturen, sondern auch bei frisch aus dem Stuhl gezüchteten Material. Es handelt sich also dabei nicht um Eigenschaften degenerierter Laboratoriumskulturen, und ihre Kenntnis ist deshalb auch von großer praktischer Bedeutung.

---

hinzu. Die Vibrionen sollen dann namentlich am Boden des Röhrchens in Form von Klümpchen wachsen und die Isolierung erleichtern.

Nach Bärthlein kann man neben den hellen und durchscheinenden, irisierenden Kolonien (Fig. 12 *1*), die sich aus den typischen, zarten und gekrümmten Vibrionen (Fig. 14 *1*) zusammensetzen, noch folgende Kolonienformen auf der Agarplatte unterscheiden.

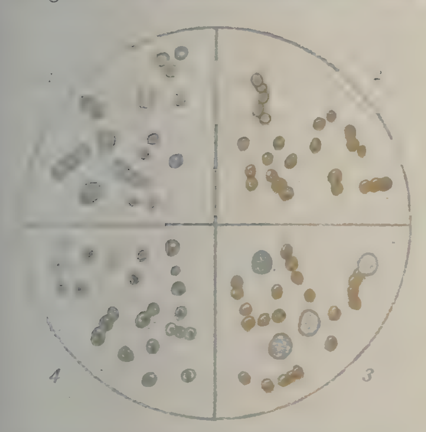


Fig. 12. Verschiedene Cholerakolonien auf der Agarplatte. *1* hellwachsende Kolonien, *2* gelbwachsende Kolonien, *3* mutierender Stamm mit gleichzeitigem Wachstum heller und gelber Kolonien, *4* Ringformen.

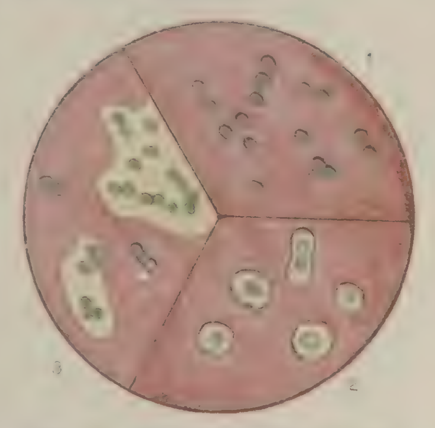


Fig. 13. Wachstum der Cholerakolonien auf der Blutagarplatte. *1* keine Hämolyse, *2* starke Hämolyse, *3* schwache Hämolyse.

a) Gelbweiße undurchsichtige koliartige Kolonien (Fig. 12 *2*) mit gleichfalls gekrümmten, aber dickeren und plumperen, unregelmäßig (meist bipolar) gefärbten Vibrionen (Fig. 14 *2*).

b) Kolonien in „Ringform" (Fig. 12 *4*), das sind Kolonien, bei denen sich eine trübere Zentralpartie deutlich von einer gürtelförmigen helleren Randzone abhebt. Hier handelt es sich morphologisch meist wieder um typische Individuen (Fig. 14 *5*). (Auf der Drigalski-Conradi- und Dieudonné-Platte treten diese Unterschiede in dem Verhalten der Kolonien nicht hervor.)

Die weiten morphologischen Abweichungen von dem „Normaltyp" sind aus Fig. 14 ersichtlich.

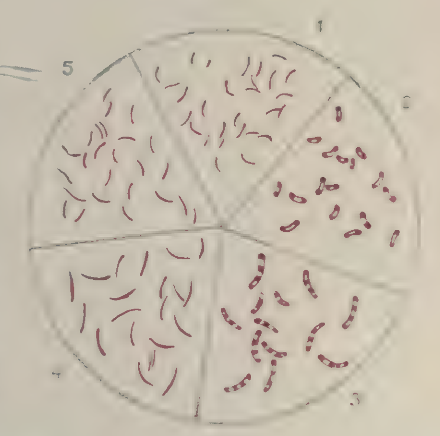


Fig. 14. Verschiedene Formen des Choleravibrio (Fuchsienfärbung). *1* Choleravibrionen von hellwachsender Kolonie, *2* Choleravibrionen von gelbwachsender Kolonie, *3* desgl., *4* Choleravibrionen von hellwachsender Kolonie (größer gestreckter als *1*), *5* Choleravibrionen von Ringformkolonie.

Die dunklen Kolonien zeigen eine stärkere Hämolyse für Hammelblut (Fig. 13) und ein stärkeres Gelatineverflüssigungsvermögen.

In der Cholerarotreaktion, in der Virulenz und den spezifischen Serumreaktionen (s. u.) besteht kein Unterschied.

Eisenberg beobachtete noch Übergänge zwischen den einzelnen Kolonientypen und nimmt schließlich vier Grundformen an.

Praktisch wichtig ist es, daß noch weitgehendere Mutationen bei Wachstum in (nicht sterilisiertem) Wasser vorkommen sollen.

Tierpathogenität. Eine spontane Erkrankung von Tieren in der Umgebung des Menschen ist in Zeiten von Choleraepidemien niemals beobachtet worden. Es dürften wohl alle Tierspezies (Untersuchungen an anthropoiden Affen liegen nicht vor) natürlich immun sein. Die künstliche Infektion gelingt nur unter besonderen Versuchsbedingungen mit relativ großen Mengen von Infektionsmaterial, und da sich hier der Choleravibrio nicht anders verhält wie eine Reihe anderer Vibrionen und sonstiger pathogener Bakterien in entsprechenden extremen Tierversuchen, so vermögen derartige Experimente weder über die Ätiologie noch über die Pathogenese der Cholera Aufschluß zu geben. Nicati und Rietsch haben zuerst am Meerschweinchen Infektionen erzielt, indem sie laparotomierten Tieren Choleramaterial direkt in das Duodenum einspritzten. Koch erreichte ein Haften der Vibrionen bei der gleichen Tierspezies auch durch Einbringen der Bakterien per os, allerdings nach vorheriger Alkalisierung des Mageninhaltes und Ruhigstellung des Darmes durch Einspritzung von Opium intraperitoneal. Die Bazillen vermehren sich im Darm und dringen auch ins Epithel ein. Leichter gelingt die orale Infektion nach Thomas sowie Kolle und Issaeff bei jungen Kaninchen. (Einbringung von Cholerakultur in alkalischem Wasser per os.) Man erhält hier Infektionen des Dünndarmes sogar bei Einspritzung der Vibrionen in die Blutbahn (Thomas, Kolle und Issaeff). Metschnikoff sowie Schoffer erzielten ohne weitere Kautelen per os Infektionen saugender Kaninchen, wenn sie die Infektionserreger auf den Brustwarzen des Muttertieres verrieben*).

Auch bei jungen Katzen, Hunden und Zieselmäusen soll die Infektion gelungen sein.

Eine tödlich verlaufende Entzündung läßt sich beim Meerschweinchen durch intraperitoneale Injektion erzielen**) (R. Koch). Wenn auch diese Infektion mit der echten Cholera nichts zu tun hat, so ist sie doch bedeutungsvoll geworden, weil auf ihr die Methodik eines wichtigen diagnostischen Verfahrens des „Pfeifferschen Versuches" beruht, und weil, wie R. Pfeiffer weiterhin festgestellt hat, man mittels der intraperitonealen Infektion auch sehr genau die Virulenz einer Cholerakultur bestimmen kann (s. unten). Dabei brauchen allerdings Cholerakulturen, die aus tödlich verlaufenden Infektionen beim Menschen stammen, keineswegs im Meerschweinchenversuch besonders virulent zu sein und umgekehrt können beim Menschen ganz apathogene Vibrionen, z. B. die in El Tor aus Pilgerleichen ohne Cholera gezüchteten (s. S. 510) für das Meerschweinchen hochpathogen sein.

---

*) Diese meisten Tierversuche sind zu einer Zeit angestellt, in der eine genaue Differenzierung des Choleravibrio von anderen Choleraähnlichen noch nicht möglich war; sie sind also nicht absolut beweisend.

**) Die peritoneale Infektion des Meerschweinchens mit dem Choleravibrio hat jedoch durchaus nichts Charakteristisches, wie es der Fall sein müßte, wenn das eigentliche Choleragift spezifisch präformiert wäre. Das gleiche Krankheitsbild wird durch Typhus-, Coli und andere Bakterien hervorgerufen. (Vgl. die von Friedberger begründete Anschauung, wonach für das Krankheitsbild nicht das spezifische Bakterieneiweiß, sondern in erster Linie Lokalisation, Vermehrungsintensität usw. des Erregers verantwortlich zu machen sind.)

Durch Meerschweinchenpassage läßt sich die Virulenz für diese Tierspezies steigern bzw. erhalten.

Die Cholerainfektion bleibt dabei beim Meerschweinchen meist auf das Peritoneum lokalisiert. Die Tiere gehen unter starker Temperatursenkung und unter Kollaps mit fortschreitender Vermehrung der Bakterien innerhalb 24 Stunden, oft erheblich schneller, zugrunde. Bei sehr intensiver Infektion findet auch eine septikämische Verbreitung der Vibrionen im Blut und in den Organen statt.

Als ein wesentliches differentialdiagnostisches Kriterium zwischen Choleravibrionen und einer Reihe anderer Vibrionen wurde seither die Apathogenität des Choleraerregers für Tauben angesehen. Es sind jedoch in letzterer Zeit auch eine Reihe für Tauben pathogener serologisch identifizierter Choleravibrionen beschrieben worden; immerhin scheinen sie selten zu sein.

Wichtiger als die Tierversuche sind zur Klärung der Choleraätiologie die freiwilligen und unfreiwilligen Laboratoriumsinfektionen am Menschen; besonders diejenigen Fälle, die in cholerafreien Zeiten stattgefunden haben. Es handelt sich hier um Infektionen, in denen alle Grade der Cholera zur Beobachtung gelangten. Neben leichten Fällen finden sich auch relativ schwere, jedoch unter 54 auffallender Weise nur ein tödlicher. Am bekanntesten von diesen freiwilligen Infektionen ist der erste heroische Selbstversuch geworden, den Pettenkofer und Emmerich angestellt haben. Die Autoren nahmen nach Alkalisierung des Magensaftes reichlich Cholerabakterien auf. Bei Pettenkofer kam es nur zu leichten Erkrankungserscheinungen; bei Emmerich, der noch absichtlich schwere Diätfehler begangen hatte, aber zu einem typischen Choleraanfall. Derartige Infektionsversuche vermögen natürlich bei aller Bedeutung für die Choleraätiologie zur Aufklärung der Epidemiologie keinen nennenswerten Beitrag zu liefern.

Verhalten des Choleravibrio gegenüber schädigenden Einflüssen in der Außenwelt. Die Widerstandsfähigkeit des Choleravibrio gegenüber Schädigungen ist geringer als die der meisten anderen pathogenen Bakterien. Das Sonnenlicht tötet den Choleraerreger sehr schnell ab; ebenso ist er außerordentlich empfindlich gegenüber Eintrocknung.

Auf Deckgläser angetrocknet sterben die Choleravibrionen innerhalb weniger Stunden (2—3), während vegetative Formen anderer Arten sich Tage, selbst wochenlang lebend erhalten. In dickeren Schichten widerstehen natürlich die Vibrionen längere Zeit der Austrocknung. In Wäsche, an getrockneten Fäzes bleiben sie mehrere Tage, in Ausnahmefällen auch wochenlang lebensfähig; im inneren von Wäschebündeln vor der vollkommenen Austrocknung geschützt, selbst monatelang. Darauf wird die relative Häufigkeit der Cholera bei Wäscherinnen zurückgeführt. An Seidenfäden angetrocknet und im Exsikkator aufbewahrt, werden die Choleravibrionen nach 2—4 Tagen abgetötet.

Beim Verhalten des Choleraerregers in flüssigen Medien in der Außenwelt macht es natürlich einen großen Unterschied aus, ob er hier in Reinkultur vorhanden oder der Konkurrenz gleichzeitig vorhandener saprophytischer Bakterien ausgesetzt ist.

Trotz der relativen Kurzlebigkeit der Vegetationen des Choleravibrio (nach Gotschlich und Weigang sind in einer 2tägigen Bouillonkultur bereits

90% der nach 1 Tag vorhandenen Vibrionen abgestorben) halten sich in Kulturen die Vibrionen sehr lange, da sie auch bezüglich des Nährbodens außerordentlich anspruchslos sind. In redestilliertem sterilem Wasser gehen sie sehr schnell zugrunde. In sterilisiertem Leitungs-, Fluß- und Bilgewasser bleiben sie dagegen monatelang lebensfähig; in natürlichem Fluß- und Leitungswasser werden sie durch den Mangel an Nährstoffen und durch die Konkurrenz der übrigen Bakterien sehr bald abgetötet. Doch können sie sich in stagnierenden Gewässern oder an günstigen Uferstellen von Flüssen, namentlich wenn diese durch organische Abfälle verunreinigt sind, lange Zeit halten und bei geeigneten Temperaturen sogar vermehren. Wernicke hat im Schlamm Choleravibrionen bis zu 3 Monaten lebensfähig gefunden. Rohe Milch besitzt ein außerordentlich starkes bakterizides Vermögen gegenüber dem Choleravibrio, das jedoch nur etwa bis 6 Stunden nach der Entnahme anhält (bei Aufbewahrung im Eisschrank 24 Stunden). In älterer roher Milch sterben die Choleravibrionen auch bei Eintritt der Gerinnung nicht ab, halten sich vielmehr noch lange lebensfähig; in gekochter Milch erfolgt üppiges Wachstum. Lebensdauer bis zu 3 Wochen. In Butter und Käse halten sich Choleravibrionen nur wenige Tage; im Wein sterben sie innerhalb weniger Minuten, höchstens in Stunden. In kohlensaurem Wasser erfolgt Abtötung in 1—2 Tagen. In Meerwasser können die Choleraerreger bis zu 3 Wochen lebensfähig bleiben. In 1%igem Teeaufguß bleiben Choleravibrionen 8 Tage, in 4%igem nur wenige Stunden am Leben. In 6%igem Kaffee beträgt die Lebensdauer nur 2 Stunden; bei Milchzusatz erheblich länger. In Bier halten sich Choleravibrionen etwa 3 Stunden; auf Fleisch, Brot, Gemüse, Früchten gleichfalls nur kurze Zeit, sofern die Substrate nicht künstlich von der Austrocknung geschützt werden.

Gegenüber der Kälte ist der Choleravibrio gleich den meisten Bakterien außerordentlich resistent, gegenüber höheren Temperaturen dagegen sehr hinfällig. Bei 56° werden die Choleravibrionen innerhalb ½ Stunde, bei 60° in 10 Minuten, bei 80° in 5 Minuten, bei 100° fast momentan abgetötet. Nach Forster genügt schon eine ganz kurze Erwärmung auf 56° mit unmittelbar darauffolgender Abkühlung.

Das, was neben der Austrocknung in der freien Natur die Cholerabakterien besonders vernichtet, ist die Konkurrenz der saprophytischen Arten.

Nach R. Koch und zahlreichen anderen Autoren können sich Cholerabakterien in faulen Substraten nicht halten oder doch wenigstens nur selten (Gruber). In faulen Stühlen sind sie meistens nach 1—3 Tagen verschwunden. In Berliner Kanaljauche leben sie nach R. Koch nicht länger als etwa 1 Tag; selbst unter Bedingungen, unter denen sie sich anfangs reichlich entwickeln, wie etwa in der Peptonkultur, werden sie sehr bald von den Begleitbakterien überwuchert. Andererseits ist aber auch in Jauche noch nach Wochen der Choleraerreger nachgewiesen worden, wobei nach den Untersuchungen von Koraens die Agglutinabilität verloren gehen kann. Im Mist bleiben Choleravibrionen bis zu 8 Tagen lebensfähig; bei der Selbsterhitzung (70°) werden sie natürlich vernichtet. In Düngeflüssigkeit und gedüngter Erde kann nach Almquist der Cholerabazillus mehrere Wochen lang lebensfähig und virulent bleiben.

Das Verhalten des Choleravibrio gegenüber Desinfektionsmitteln: Der Choleraerreger gehört zu den gegenüber Desinfektionsmitteln am wenigsten widerstandsfähigen Bakterienarten. Selbst das Jodoform, das auf alle anderen pathogenen Bakterien ohne wesentlichen Einfluß ist, vermag die Choleraerreger zu töten. Karbolsäure in ½%iger Lösung tötet in 10 Minuten, in 1%iger Lösung in 5 Minuten, Kreolin tötet sogar in 1‰iger Lösung in 10 und in 2‰iger Lösung in 1 Minute. Sublimat 1:2—3000000 tötet in 10 Minuten. Chlorkalk und Kalkmilch wirken gleichfalls stark abtötend (Desinfektion der Fäzes, Abortgruben).

Eingangspforten: Die Aufnahme des Choleraerregers erfolgt nach unseren heutigen Kenntnissen ausschließlich in den Darmkanal. Dafür sprechen auch die erwähnten freiwilligen und unfreiwilligen Selbstinfektionen am Menschen, in denen ausschließlich das Infektionsmaterial

per os zugeführt wurde, allerdings in Mengen, in denen es unter natürlichen Verhältnissen wohl nie in den Verdauungskanal aufgenommen wird. Man hat als Gegenargument gegen diesen Infektionsmodus die Tatsache angeführt, daß die Cholerabakterien dem saueren Magensaft, noch mehr aber seiner Kombination mit dem Pepsin ungemein leicht erliegen. Doch können nach den Untersuchungen von Nicolai und Stern sich Cholerabakterien in normalem Magensaft mit etwa 0,2—0,3°/₀ HCl immerhin bis zu 1 Stunde lebend erhalten. Dann aber ist zu bedenken, daß beim nüchternen Zustand der Mageninhalt nur sehr schwach sauer reagiert; bei dyspeptischen und gastrischen Störungen sogar alkalisch reagieren kann. Auch bei starken Schleimbeimengungen versagt die schützende Wirkung des Magensaftes, und es ist allgemein bekannt, daß Verdauungsstörungen, nicht nur chronische, sondern auch akute, die Disposition zur Cholera beträchtlich erhöhen. Immer wieder ist in Epidemien die Beobachtung gemacht worden, daß die meisten Erkrankungen auf Montag und Dienstag fallen als Folge begangener Diätfehler am voraufgegangenen Sonntag.

Besonders große Mengen von Flüssigkeit, namentlich wenn sie kalt genossen werden, verlassen zum mindesten teilweise sehr schnell bei geöffnetem Pylorus den Magen und gelangen in das Duodenum. Darauf wird die höhere Empfindlichkeit für Cholera bei „Trinkwasserepidemien" im Vergleich zu „Kontaktepidemien" (s. S. 248, 527) zurückgeführt. Schließlich können auch bei stark gefülltem Magen innerhalb der Speisenteile die Cholerabakterien zum Teil vor der zerstörenden Wirkung des Magensaftes geschützt bleiben. Die relative Schädlichkeit des normalen Magensaftes gegenüber Cholerabakterien spricht also keineswegs dagegen, daß unter den angegebenen Bedingungen gleichwohl die Cholerabakterien bis zum Dünndarm vorzudringen vermögen. Hier finden sie bei der alkalischen Reaktion und dem Reichtum an peptonhaltigen Spaltprodukten gute Lebensbedingungen, so daß sie in den oberen Darmabschnitten sogar relativ leicht die normale Darmflora überwuchern können.

Nun erfolgt aber trotz Aufnahme der Cholerabakterien noch keineswegs in jedem Fall eine Infektion. Bei der Hamburger „Trinkwasserepidemie" vom Jahre 1892, bei der doch danach annähernd alle Individuen gleichzeitig der Infektion ausgesetzt gewesen sein mußten, erkrankten nur etwa 14°/₀₀; unter 126177 Haushaltungen waren es nur 1865, in denen mehr als ein Erkrankungsfall vorkam, 537 mit mehr als einem Todesfall. Diese Zahlen sind ja nun wohl insofern zu niedrig gegriffen, als erfahrungsgemäß bei allen Epidemien, namentlich auch bei der Cholera (s. S. 509) sehr leichte Infektionen vorkommen können, die der Beobachtung gänzlich entgehen. Aber immerhin müssen wir danach annehmen, daß die Disposition zur schweren Cholera beim Menschen relativ gering ist. Worauf der natürliche Schutz einzelner Individuen und dementsprechend die erhöhte Empfänglichkeit anderer beruht, darüber besitzen wir keine zuverlässigen Kenntnisse.

Außer den schon erwähnten Magenstörungen begünstigen den Ausbruch einer Infektion solche Momente, die die Darmfunktion schädigen, wie Erkältungen, Diätfehler, Eingeweidewürmer psychische Einwirkungen usw.

Metschnikoff schreibt dann der Zusammensetzung der ge-

wöhnlichen Darmflora noch einen erheblichen Einfluß für die Disposition zu. Diese Darmflora ist ja sowohl bei den einzelnen Individuen wie am einzelnen Ort und auch in den verschiedenen Jahreszeiten verschieden. Metschnikoff unterscheidet nun auf Grund von Tierversuchen an mit Cholera infizierten saugenden Kaninchen „microbes favorisants“ und „microbes empêchants“, die das Haften der Cholerabakterien im Darm direkt begünstigen bzw. verhindern.

Wenn nun die eingebrachten Cholerabakterien im Darm festen Fuß gefaßt haben, so erfolgt zunächst ein **Inkubationsstadium.** Die Dauer dieses Inkubationsstadiums wurde exakt in den Laboratoriumsinfektionen beim Menschen, namentlich zur cholerafreien Zeit ermittelt; es beträgt 12—48 Stunden, was natürlich nur für den Modus der betreffenden Infektionen mit Aufnahme relativ großer Mengen von Reinkultur gilt.

Das **Krankheitsbild** ist außerordentlich verschieden. Wir haben alle Übergänge von einer leichten, das Allgemeinbefinden kaum störenden Diarrhoe bis zu den schwersten Krankheitsformen mit dem charakteristischen Stadium algidum, das das Endstadium der asphyktischen Cholera darstellt. In schweren und schwersten Fällen ist der Verlauf der Krankheit etwa folgender:

Zunächst kommt es nach der Ansiedlung der Vibrionen im Darmkanal zu einfacher Diarrhoe (prämonitorische Diarrhoe nach Griesinger). Mit dem Einnisten der Choleraerreger in der Darmwand selbst beginnt die schleimige Degeneration und Lockerung des Darmepithels. Infolge vermehrter Durchlässigkeit der Darmkapillaren kommt es zu starken Flüssigkeitsergießungen in das Darmlumen. Dadurch werden die Stuhlentleerungen immer häufiger. Die gelbliche Farbe des Stuhles verschwindet; er wird reiswasser- oder mehlsuppenähnlich. Jede Beimengung von Galle zum Stuhl fehlt, während die Gallenblase selbst strotzend gefüllt sein kann. Die festen Abgänge im Reiswasserstuhl betragen nur 1—2 %. In der Flüssigkeit schwimmen Fetzen von Darmepithel herum, die infolge des reichlichen Flüssigkeitsergusses in den Darm hinein*) von der Unterlage abgelöst worden sind. Es besteht heftiges Erbrechen und auch Entleerung von Cholerabakterien mit dem Gebrochenen. Die kolossale Wasserentleerung bedingt subjektiv einen ungeheuren Durst, die Haut wird trocken, man kann sie direkt in Falten aufheben, die stehen bleiben.

Infolge der Flüssigkeitsverarmung in den Muskeln und Nerven entstehen sehr schmerzhafte Krämpfe; auch die eigentümliche Vox cholerica (Aphonie) im Endstadium der Cholera ist durch die Flüssigkeitsverarmung bedingt. Wir haben schließlich eine völlige Erlahmung der Herztätigkeit (der Blutdruck kann fast bis auf Null sinken), die zur Pulslosigkeit, starker Zyanose und zu Temperatursturz führt. Auch die Harnabsonderung hört vollkommen auf. Die Temperatur sinkt auf unter 35°, in schweren Fällen auf 30°, die Haut ist vollkommen kalt, die Lippen sind zyanotisch; unter tiefem Koma tritt schließlich der Tod ein**). Auffallend ist ein Anstieg der Temperatur nach dem Tod um mehrere Grade.

---

*) Da also der ganze Säftestrom zum Darm hingerichtet ist, so findet eine Resorption vom Darm aus so gut wie gar nicht statt. Strychnin und Belladonna innerlich gereicht, sind, z. B. ohne Wirkung, während sie von der Haut aus wirksam bleiben.

**) Nach Griesinger tritt der Tod in der Mehrzahl der Fälle innerhalb der ersten beiden Tage ein, dabei am häufigsten am ersten Tage. Mortalität = 50—60 %.

Exanthem von urtikariellen oder masernartigen Charakter etwa 1½ Wochen nach Beginn der Erkrankung sah Soucek im Krieg. Früher scheinen solche Exantheme häufiger beobachtet worden zu sein, sowohl im Frühstadium als auch in der Rekonvaleszenz.

Neben der gewöhnlichen Form der Cholera gibt es noch ein besonderes Krankheitsbild, das man als Cholera sicca bezeichnet. Hier fehlen Erscheinungen von seiten des Darmes vollständig, die Krankheit beginnt mit Kollapszuständen und endet in kürzester Zeit tödlich. Bei der Sektion zeigt sich, daß auch hier das Darmepithel infiziert ist, doch ist es, wie das dem Verlauf der Krankheit entspricht, nicht bis zu Desquamationen, zu geschwürigen Veränderungen und zur Freilegung der Mukosa gekommen. Diese Fälle von Cholera sicca sind als ein Hauptargument dafür angesehen worden, daß die Cholera eine Vergiftung durch die Bakterien im Sinne von Robert Koch darstellt und nicht im Sinne von Niemeyer lediglich auf den Transsudationen in die Darmwand hinein auf der „serösen Verblutung" beruht. Die letztere Erklärungsmöglichkeit wäre für die Cholera sicca gänzlich hinfällig.

Bei Kindern bedingt der Choleravibrio nach Mc. Langhlin oft meningitische Symptome.

Das Choleratyphoid (s. S. 495) ist eine durch Sekundärinfektion bedingte zuweilen auftretende Nachkrankheit.

Die **Fundstätten** des Choleraerregers ergeben sich aus dem oben über den Krankheitsverlauf und über die pathologischen Veränderungen gesagten von selbst. Während man aber früher mit R. Koch und R. Pfeiffer den Choleraerreger für einen reinen Darmepithelparasiten ansah, ist diese Ansicht nach den neueren Untersuchungen und namentlich seit den letzten Epidemien vor dem Krieg nicht mehr haltbar. Nachdem Nicati und Rietsch schon früher in den Gallenwegen Choleraerreger gefunden hatten (sie können zu Veränderungen wie hämorrhagischer Cholecystitis, Cholangitis usw. führen), sind nach diesen erwähnten neueren Untersuchungen alle inneren Organe in einer Zahl von Fällen infiziert (selbst im Gehirn und Rückenmark sind Choleraherde nachgewiesen) (Fig. 15) und es soll auch eine Ausscheidung mit dem Urin erfolgen. Wir haben hier die bei vielen Infektionen wiederkehrende Tatsache, daß mit besserer Ausgestaltung der Methodik die Erreger auch jenseits der Prädilektionsstelle in anderen Organen gefunden werden. Auch im Erbrochenen können übrigens zuweilen Choleraerreger enthalten sein. Die Hauptausscheidung

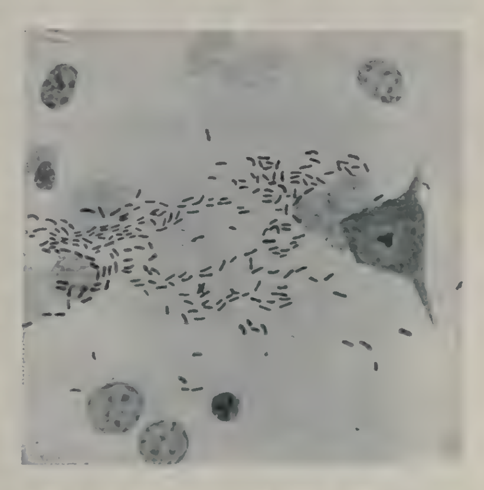


Fig. 15. Ein Schnittpräparat des Gehirns des Menschen (aus dem Gyrus centralis ant.). Leitz Ölimm. $^1/_{12}$, Ok. 2. Toluidinblaufärbung (Nach Michailow.)

aber findet jedenfalls durch den Darm statt und ihr dürfte die wesentliche praktische Bedeutung zukommen. Wie schon erwähnt, nehmen die Cholerabakterien im Darm in den unteren Partien mehr und mehr ab. Es empfiehlt sich also, bei Sektionen Material möglichst aus dem oberen Darmabschnitt zu untersuchen. Während der Krankheit ist die Ausscheidung durch die Fäzes meist eine reiche. Nicht selten sind in diesem Krieg Mischinfektionen mit Ruhr und Typhus festgestellt worden.

Am geeignetsten zur Untersuchung sind Schleimflocken, in denen die Vibrionen am zahlreichsten und am reinsten vorhanden sind. Der Stuhl ist möglichst frisch zu untersuchen, da nur in den seltensten Fällen bei längerem Stehenlassen eine Anreicherung stattfindet. Meist werden im Gegenteil die Choleravibrionen durch die anderen Darmbakterien überwuchert und ausgeschaltet. Während in frischen Fällen der Erreger in kolossalen Mengen vorhanden ist, ja fast in Reinkultur, nimmt er in der Rekonvaleszenz mehr und mehr ab. Der Nachweis wird immer schwieriger und ebenso ist es beim Choleratyphoid, wo eine sekundäre Infektion mit anderen Darmparasiten besteht. In der Rekonvaleszenz gelingt der Nachweis mit den gewöhnlichen Methoden meist nicht mehr nach 1—2 Wochen, doch sind in seltenen Fällen die Vibrionen bis zu mehreren Monaten nach der klinischen Genesung noch nachweisbar gewesen.

In einzelnen Fällen ist, wie beim Typhus, die Ansiedelung in den Gallenwegen mit Dauerausscheidung beobachtet worden. In manchen Fällen ist dabei die Ausscheidung von, bis zu einem Monat langen Perioden unterbrochen, in denen sich keine Vibrionen nachweisen lassen.

Schwieriger als beim Cholerakranken und Rekonvaleszenten in den ersten Stadien gestaltet sich oft der Nachweis bei den latenten Infektionen und bei den **Cholerazwischenträgern**, die ohne je klinisch krank gewesen zu sein, in ihrem Organismus die Bakterien beherbergen und ausscheiden.

Mit der Verbesserung der Untersuchungsmethoden, mit der häufigeren Vornahme von Stuhluntersuchungen überhaupt, auch in der Umgebung Cholerakranker und bei solchen Individuen, die lediglich an atypischer leichter Diarrhoe leiden, hat es sich herausgestellt, daß bei der Cholera wie bei allen anderen Infektionskrankheiten, die Zahl der Träger bedeutend größer ist als man früher annahm.

Wie wenig sich die klinische Infektion mit der bakteriologischen zu decken braucht, das zeigen z. B. Untersuchungen aus dem Jahre 1911 im Pilgerlazarett El Tor. Hier wurden in 45 Fällen Cholerabakterien nachgewiesen, aber nur bei acht bestanden typische, klinische Symptome. In Italien sind bei der jünsten Epidemie 1911/1912 5000 Choleraträger entdeckt worden. In Petersburg betrug die Zahl 5—6% der untersuchten Individuen. Die relative Häufigkeit der Bazillenträger in Beziehung zur Zahl der klinisch Erkrankten schwankt in den einzelnen Epidemien. In Petersburg betrug sie 20%, in Bulgarien 60%. Die Zunahme der Träger im Verhältnis zur Zahl der Choleratodesfälle in Preußen in den Jahren 1893—1910 zeigt nachstehende Tabelle:

Jahr	Todesfälle	Bazillenträger	Bazillenträger in % der Todesfälle
1893	289	33	11,5
1894	487	52	10,6
1905	85	38	44,7
1909	9	7	77,8
1910	14	22	157,4

Mit der Verbesserung der Methoden zum Nachweis der Choleravibrionen sehen wir also tatsächlich die Zahl der Träger immer größer werden, so daß sie sicher bald allgemein die der klinisch Kranken erheblich übersteigen wird. (Schon in der letzten Epidemie vor dem jetzigen Krieg betrug in Rumänien die Zahl der Bazillenträger 137 neben 117 Kranken = 117%.) Das ist besonders deutlich auch im Weltkrieg hervorgetreten.

Baerthlein fand im Gefangenenlager Hammerstein bei seinen Cholerafällen 47.8% Leichtkranke, 24.8% gesunde Träger von Cholerabazillen ohne Durchfälle und nur 19.5% Schwerkranke mit 7.8% Todesfällen. Detre entdeckte in einem Gefangenenlager 49% Vibrionenträger bei Leuten mit mehreren Durchfällen, die aber sonst vollkommen gesund waren und bei Leuten mit einem Durchfall 5% (von denen nur ein Drittel nachher an epidemischer Cholera erkrankte). Weißkopf und Herschmann fanden bei einem österreichischen Bataillon, bei dem nur fünf Erkrankungen an Cholera vorkamen, zu gleicher Zeit 14 gesunde Bazillenträger. Über ähnliche Zahlen berichtet Lenz aus der nächsten Umgebung der während des Krieges an Cholera in der deutschen Zivilbevölkerung Erkrankten. Hier kommen bis Ende 1915 auf 78 Cholerakranke 23 Bazillenträger. 1914 betrug die Zahl der Erkrankungen in der Zivilbevölkerung 18 (2 Todesfälle), die der Bazillenträger 8. Im September 1915 wurden in Danzig in zwei Häusern sieben Erkrankungen mit fünf Todesfällen und sieben Bazillenträgern festgestellt. Eine kleine Epidemie in Hermannshöhe im Kreise Demmin umfaßte sieben Erkrankungen mit sechs Todesfällen und sechs Bazillenträger.

Die Bazillenträger bei Cholera sezernieren anscheinend meist nicht solange die Bakterien wie beim Typhus; doch sind Fälle mit Ausscheidung bis über 1 Jahr auch hier einwandsfrei festgestellt. Übrigens sprechen schon Beobachtungen bei den ersten Choleraepidemien dafür, daß auch damals die Zahl der Träger bzw. latent kranken bereits eine erhebliche gewesen sein muß. Es fiel nämlich bei den häufigen Aderlässen den Ärzten auf, daß gewisse Abweichungen in der Gerinnbarkeit des Aderlaßblutes zu Cholerazeiten nicht nur die Kranken, sondern auch auffallend viele Individuen in deren Umgebung aufwiesen. Dann zeigten fast regelmäßig zur Zeit der Epidemien auch zahlreiche Gesundbleibende Symptome leichter Darmstörungen. In München z. B. kamen 1836/37 auf etwa 2000 Choleraerkrankungen über 12000 Fälle von scheinbar einfacher Diarrhoe.

Die Tatsache, daß der Choleraerreger in Epidemien bei Gesunden fast häufiger vorkommen kann als bei Kranken (selbstverständlich werden bei weitem nicht alle Träger ermittelt, wohl aber relativ viel mehr von den Kranken), zeigt, daß das Haften des Choleravibrio allein noch nicht unbedingt eine Erkrankung zur Folge hat und ist epidemiologisch höchst wichtig. Man muß aber beachten, daß in vielen Fällen, namentlich bei den gesunden Trägern, die Zahl der Cholerakeime gering ist; oft sind sie nur mit der Peptonanreicherungsmethode nachweisbar. In anderen Fällen freilich,

namentlich wenn leichte Diarrhoen bestehen, können jedoch auch enorme Mengen von Cholerabakterien ausgeschieden werden.

Neben dem Vorkommen von Choleraerregern bei Gesunden und latent Kranken zur Zeit von Choleraepidemien haben wir dann noch das Vorkommen des Choleraerregers im Darm in epidemiefreien Zeiten zu besprechen. Das scheint sehr selten, aber wir müssen andererseits bedenken (und die gleiche Betrachtungsweise gilt für die Träger in Epidemiezeiten), daß systematische Untersuchungen nur in relativ geringem Ausmaß vorliegen und daß unsere Methoden unvollkommen sind, so daß wir stets nur einen Teil der Träger direkt nachweisen können. In den drei cholerafreien Jahren 1905—1907 wurde bei der Obduktion von an Dysenterie verstorbenen Mekka-Pilgern in El Tor Choleravibrionen im Darm nachgewiesen, während Cholera sowohl klinisch wie pathologisch-anatomisch auszuschließen war (F. Gotschlich)*). Diese Kulturen zeigen morphologisch, kulturell, biologisch und vor allem gegenüber spezifischen Seris ein Verhalten, das wir für den Choleravibrio als charakteristisch ansehen. Wir müssen sie deshalb auf Grund unserer heutigen Kenntnisse als Cholera betrachten. Von R. Kraus und Ruffer dagegen erhobene Einwände sind nicht stichhaltig. Die von diesen Autoren angegebenen Differenzierungsmerkmale (Hämolysinbildung, Bildung eines löslichen Giftes) können auch bei echten Cholerakulturen vorkommen (s. S. 501, 513).

Für die Verbreitung der Cholera durch diese Träger waren die Bedingungen an sich günstig; denn die Pilger waren natürlich in Kontakt mit den übrigen unter ungünstigen hygienischen Verhältnissen lebenden Pilgermassen. Dabei war noch ihre individuelle Empfänglichkeit durch Reisen und Entbehrung erhöht. Trotzdem bedingten sie aber weder ausgesprochene Erkrankungen noch eine epidemische Ausbreitung der Infektion.

Was nun die **Untersuchung des Materials** im einzelnen anlangt, so hat man auf **Grund der ministeriellen Anweisung** in Preußen**) etwa folgendermaßen zu verfahren:

Entnahme des Materials. A. Vom Lebenden: Etwa 20 ccm Ausleerung ohne Zusatz eines Desinfektionsmittels oder Wassers (könnte Choleravibrionen enthalten!) werden in ausgekochtem starkwandigem, dicht verschließbarem Glas sorgfältig verpackt und der Untersuchungsstation mit näheren Angaben zugeschickt. Es sind beizulegen: sechs Deckglasausstriche von Schleimflocken.

B. Von der Leiche: Die Leichenöffnung soll möglichst frühzeitig nach dem Tode geschehen. Drei Dünndarmschlingen von etwa je 15 cm Länge, doppelt unterbunden, sind einzusenden.

Am reichsten an Vibrionen ist in der Regel das Darmstück unmittelbar über der Ileocöcalklappe, Verpackung und Versendung wie beim Material von Kranken. Auch hier sind Deckglasausstriche beizulegen.

---

*) 1905 zeigten 5,6% der an Ruhr und Colitis verstorbenen Pilger die spezifischen Vibrionen.

**) Erlasse des preußischen Ministers der geistlichen, Unterrichts- und Medizinalangelegenheiten, betreffend Anleitung für die bakteriologische Feststellung der Cholerafälle, vom 6. November 1902, 12. September 1904, 21. März 1907 und 9. Dezember 1915.

Die Untersuchungsverfahren zur bakteriologischen Feststellung der Cholera sind folgende:

a) Mikroskopisches Präparat, Ausstrich von einer Schleimflocke, Färbung mit Karbolfuchsin 1 : 10. Die Vibrionen liegen häufig in „fischzugartiger“ Anordnung. (Jedoch ist diese Anordnung nicht allein für Cholera charakteristisch; sie findet sich auch bei anderen Vibrionen.) Neben dem direkten Ausstrich ist ein Hängetropfen mit Peptonlösung, sofort und nach ½stündiger Bebrütung bei 37° frisch und gefärbt zu untersuchen.

b) Die in den Anleitungen früher vorgeschriebene Gelatineplatte ist überflüssig. Es werden vielmehr vier bis sechs Ösen oder einige Tropfen des nötigenfalls mit steriler Kochsalz- oder Peptonlösung verdünnten Materials auf eine Dieudonnéplatte (S. 374) gebracht und mit einem Glas- oder Platinspatel verrieben; mit demselben Spatel werden sodann eine weitere Dieudonné- und zwei Agarplatten nacheinander bestrichen. In besonders wichtigen Fällen, vor allem beim ersten Auftreten von Choleraverdacht an einem Orte, empfiehlt es sich, zwei Plattenreihen anzulegen. Die Agarplatten müssen, falls sie nicht bereits vollkommen troken sind, vor der Impfung im Brutschrank bei 60° oder auch 37° offen, mit der Schichtseite nach unten getrocknet werden. Die Dieudonnéplatten dürfen nicht eher als 24 Stunden*) und nicht später als 8 bis 10 Tage, nachdem sie gegossen sind, verwendet werden; sie sind regelmäßig darauf zu prüfen, daß auf ihnen Choleravibrionen gut, Kolibazillen nicht gedeihen.

Sind keine Dieudonnéplatten oder Modifikationen vorhanden, so werden gewöhnliche Agarplatten genommen; alsdann ist jedoch die erste Platte nur mit einer Öse des Materials zu beschicken. Sehr zweckmäßig ist auch der Nährboden von Aronson (s. S. 370) an Stelle des von Dieudonné.

c) Anreicherung mit Peptonlösung. Es werden sechs Röhrchen, enthaltend je 10 ccm Peptonwasser, mit je einer Öse Material beschickt; ferner ein Kölbchen mit 50 ccm Peptonlösung mit 1 ccm Kot**). Nach 6- bis 8stündigem Aufenthalt bei 37° wird, ohne die Gefäße zu schütteln, von der Oberfläche, wo sich die sehr beweglichen und Sauerstoff bedürftigen Choleravibrionen in erster Linie ansiedeln, Material entnommen, und zwar werden vier Ösen oder ein größerer Tropfen auf eine Dieudonnéplatte gebracht und mit einem Spatel auf diese sowie darnach auf zwei Agarplatten verteilt.

Eine zweite Aussaat wird aus demselben Peptonkölbchen, falls bis dahin nicht bereits eine positive Diagnose gestellt ist, nach 18- bis 24stündiger Bebrütung angelegt. Zweckmäßig wird zuvor mikroskopisch untersucht und die Aussaat von derjenigen Peptonkultur angelegt, die am verdächtigsten erscheint.

---

*) Sofort verwendbar ist der Nährboden nach Esch: 5 g Hämoglobin werden im Mörser zerrieben, in Normal-Natronlauge + Aqua dest. zu gleichen Teilen (15 ccm) gelöst und eine Stunde im Dampf sterilisiert. Zum Gebrauch werden 15 ccm mit 85 ccm neutralen Nähragars versetzt.

**) Steht eine größere Menge Stuhl zur Verfügung, so lassen sich ganz vereinzelt darin vorhandene Choleravibrionen zuweilen noch dadurch nachweisen, daß man den ganzen nach Ausführung der anderen Untersuchungsverfahren verbleibenden Rest des Materials (bei Leichenmaterial eine ganz eröffnete Darmschlinge) in einen Kolben mit 500 ccm Peptonlösung bringt.

Von den direkten Agar bzw. Blutalkaliagarplatten oder von den aus Peptonvorkulturen erhaltenen Agarplatten werden verdächtige Kolonien mittels der orientierenden Agglutination ermittelt und zur endgültigen Identifizierung auf Schrägagar übergeimpft. Die Prüfung der Reinkulturen erfolgt in der üblichen Weise mikroskopisch und mittels der Agglutination.

Die Reihenfolge der Untersuchungen beim ersten Krankheitsfall in einem Ort ist folgende:

(Es sind sämtliche Verfahren anzuwenden.)

1. Impfung der Peptonröhrchen.
2. Herstellung der mikroskopischen Präparate.
3. Anfertigung von (Gelatine- und) Agarplatten.
4. Untersuchung der mikroskopischen Präparate.
5. Herstellung von Reinkulturen.
6. Prüfung derselben mittels des Agglutinationsversuchs.

Als negativ ist das Ergebnis der Untersuchung erst dann anzusehen, wenn auch die zweite, nach 18—24 Stunden vorgenommene Aussaat aus dem Peptonkölbchen keine Cholerakolonien ergeben hat.

Bei abgelaufenen Fällen kann die Diagnose noch durch die Agglutination und den Pfeifferschen Versuch festgestellt werden.

Bei weiteren Krankheitsfällen vereinfacht sich die Untersuchung.

Bei Ansteckungsverdächtigen und bei Genesenden ist ein negatives Urteil erst dann abzugeben, wenn bei 2 bzw. 3 je durch 1 Tag getrennten Tagen keine Vibrionen mehr nachweisbar sind. Nachdem oben S. 508, 509 gesagten genügt das jedoch keineswegs, um mit Sicherheit das Fehlen von Vibrionen auszuschließen.

Wasseruntersuchung: Man verarbeitet größere Mengen, die man durch Peptonzusatz in 1%iges Peptonwasser verwandelt. Zu dem Zweck wird mindestens 1 l des zu untersuchenden Wassers mit 100 ccm Peptonstammlösung (850 Teile Wasser, 100 Pepton, 50 Kochsalz) versetzt und gründlich durchgemischt. Die Mischung kommt zu je 100 ccm in sterile Kölbchen und diese werden nach 8 und 12 Stunden bei 37° wie die Peptonstuhlkölbchen untersucht. Von den Kölbchen, in denen mikroskopisch reichlich Vibrionen nachzuweisen sind, werden Agarplatten usw. angelegt. Weitere Untersuchung wie beim Stuhl.

Die Giftwirkung des Choleravibrio. Nachdem schon im Jahre 1884 R. Koch die Symptome der Cholera im Stadium algidum für Vergiftungserscheinungen angesprochen hatte und Cantani zuerst angenommen hatte, daß die Intoxikationssymptome durch Resorption von Giftstoffen entstehen, welche in den Cholerabazillen selbst enthalten sind, suchte R. Pfeiffer die vermuteten Gifte in den Bakterien*).

Diese Gifte sind nach ihm in gewöhnlichen Kulturmedien fast unlöslich und unterscheiden sich also dadurch wesentlich von dem Diphtheriegift und seinen Verwandten; sie bilden vielmehr nach R. Pfeiffer einen integrierenden Bestandteil der Bakteriensubstanz.

---

*) Die Versuche Pfeiffers sind ursprünglich mit einem Vibrio angestellt worden, der sich später nicht als echte Cholera erwiesen hat. Doch gelten die Betrachtungen gleichwohl auch für den Choleravibrio, da, wie weiterhin gezeigt werden soll, diese Gifte überhaupt nicht spezifische Bestandteile der Leibessubstanzen darstellen, sondern erst sekundär aus dem an sich ungiftigen Bakterieneiweiß entstehen.

Er nannte sie „Endotoxine", ausgehend von der Vorstellung, daß sie intrazellulär im Plasma der Bakterienzelle liegen, und erst bei der irgendwie zustandekommenden Auflösung der Bakterien, sei es durch ein spezifisches Serum, sei es durch künstliche Lyse (chemische, physikalische Einflüsse) in Freiheit gesetzt würden.

Während R. Pfeiffer seiner Anschauung entsprechend in den Filtraten 1—5tägiger Cholerabouillonkulturen keine in Lösung gegangenen Gifte nachweisen konnte, zeigten die Filtrate älterer Kulturen eine ausgesprochene Giftwirkung. Es handelt sich jedoch nach Pfeiffer da lediglich um durch den Zerfall der Vibrionen entstandene unspezifische Giftstoffe. Ganz anders als die Filtrate von jüngeren Bouillonkulturen sollen die Cholerabazillenleiber selbst wirken, wie sie von Bouillon oder frischen Agarkulturen gewonnen werden. Sie wirken toxisch und töten die Meerschweinchen bei intraperitonealer Injektion unter Temperatursturz, wie R. Pfeiffer ursprünglich annimmt dadurch, daß bei der Infektion zahlreiche Vibrionen im Organismus zerfallen, und die in ihnen vorgebildeten Gifte, „Endotoxine", frei werden.

Der Beweis für die Tatsache, daß es sich hier nicht um eine Giftbildung im Organismus handelt, sondern daß die Bakterienleiber selbst giftig sind, glaubte R. Pfeiffer darin zu sehen, daß auch abgetötete Kulturen dem Meerschweinchen intraperitoneal eingespritzt, ganz genau so wirken wie lebende Bakterien; nur muß die Dosis, da ja die Vermehrung ausgeschaltet ist, etwa zehnfach höher genommen werden als bei lebenden Bakterien und die Abtötung muß sehr schonend geschehen sein (1stündiges Erwärmen auf 57° oder Einwirkung von Chloroformdämpfen bei Brutschranktemperatur). Diese „Endotoxine", die also nach R. Pfeiffer einen integrierenden Bestandteil der Bakterienzelle selbst bilden sollen, sind nämlich labil und werden nach Pfeiffer und Wassermann durch eingreifendere Prozeduren (z. B. Erhitzung über 80°) in „sekundäre Gifte" verwandelt, die eine protrahierte Wirkung zeigen.

Nach neueren Untersuchungen von Bürgers besteht ein scharfer Unterschied zwischen den „primären" und „sekundären" Giften nicht. Es dürften jedenfalls nur geringe quantitative, nicht qualitative Differenzen vorliegen. Um ähnliche Giftsubstanzen, wie sie R. Pfeiffer in den Choleravibrionenleibern präformiert annimmt, dürfte es sich auch in den mit destilliertem Wasser hergestellten Extrakten größerer Choleramassen nach Carrière und Tomarkin handeln, und bei dem mittels der Buchnerschen Presse von Hahn hergestellten Choleraplasmin, sowie bei den von Mac Fadyen durch Verreiben bei der Temperatur der flüssigen Luft gewonnenen Vibrionenleibesprodukten.

Der Ansicht Pfeiffers diametral gegenüber steht die von Hueppe, Behring, Ransom, Scholl, Pribram, Brau und Denier, Metschnikoff, Roux, Taurelli-Salimbeni, sowie Kraus vertretene Anschauung, wonach ähnlich wie bei der Diphtherie lösliche Choleragifte sezerniert werden. Bei den Untersuchungen der älteren Autoren handelt es sich wohl aber nicht um gelöste Gifte, sondern um in Lösung gegangene Zerfallprodukte der Vibrionen, gegen die auch kein Antitoxin gebildet wird. Dagegen hat R. Kraus bei einer Reihe von Vibrionen, deren Zusammenhang mit denen der echten Cholera sehr wahrscheinlich ist (El Tor-Vibrionen) lösliche Gifte in

jungen Bouillonkulturen nachweisen können und ebenso Brau und Denier auch bei eindeutigen Cholerastämmen. Besonders hat Bail bei einem Cholerastamm aus den Leibern giftige Auszüge gewonnen, mittels deren er echte antitoxine Sera, d. h. solche, die dem Gesetz des „vielfachen" folgen (s. S. 160), herstellen konnte. Es ergibt sich also, daß der Unterschied, den man früher zwischen giftbildenden Bakterien (Tetanus, Diphtherie) und solchen Bakterien gemacht hat, die nur durch ihre Leibessubstanzen wirken (Cholera und Typhus) in dieser Schärfe keineswegs besteht. Es gibt, wie überall in der Natur, auch hier Übergänge. Immerhin handelt es sich bei der Bildung löslicher Gifte durch den Choleravibrio nach unseren heutigen Kenntnissen nur um eine relativ seltene Ausnahme. Im wesentlichen zeigen die Cholerabakterien keine löslichen Gifte.

Neuere Untersuchungen Friedbergers andererseits wieder sprechen dafür, daß in den Vibrionenleibern ein „Endotoxin" nicht bereits präformiert ist, sondern erst im Organismus aus den an sich ungiftigen Bakterienleibern entsteht. Es ist das ein Problem, durch das die wichtige Erkenntnis R. Pfeiffers, daß bei der Cholera meist keine löslichen Gifte in Frage kommen, sondern diese mit den Bakterienleibern selbst zusammenhängen, nicht wesentlich tangiert wird. Allerdings gibt es darnach „Endotoxine" im Sinne von R. Pfeiffer nicht.

Ob die Choleragifte im Leib des Bakteriums als ein integrierender Bestandteil präformiert vorhanden sind (R. Pfeiffer), oder sich erst im Organismus unter Einwirkung der Körpersäfte bilden (Friedberger), darüber vermag der Tierversuch nicht ohne weiteres zu entscheiden, weil wir ja da die Körpersäfte nicht auszuschalten vermögen. Hier gibt lediglich das Experiment am isolierten überlebenden Organ Auskunft. Da hat sich nun ergeben, daß die Bakterienleiber an sich nicht nennenswert giftig sind, sondern aus ihnen unter Einfluß der Körpersäfte erst das eigentlich wirksame Gift gebildet wird. Dieses sekundär entstandene Gift wird dann unter dem Einfluß des Eigenserums plus Komplement weiter zu ungiftigen Spaltprodukten abgebaut, wie das für das Eiweiß im allgemeinen und also auch für jegliches Bakterieneiweiß von Friedberger zuerst angenommen worden ist. Dieser Autor nimmt übrigens einen gleichen Prozeß auch für die sogenannten Bakterientoxine (Diphtherie, Tetanus usw.) an (s. S. 160). Ein weiterer Beweis dafür, daß das Bakteriengift im Bakterienleib nicht präformiert ist, ergibt sich aus der Tatsache, daß die tödliche Dosis der Bakterienleiber nicht konstant, sondern für normale und schon mit den betreffenden Bakterien vorbehandelte Tiere ganz verschieden ist. (Siehe auch das Kapitel „Anaphylaxie".)

Eine Reihe choleraähnlicher Vibrionen bildet ein antigenes, in Lösung gehendes hämolytisches Gift, das speziell mit Hammel- oder Ziegenblutkörperchen reagiert. Der echte Choleravibrio soll dieses Hämolysin nicht bilden und nach R. Kraus sowie Ruffer sei das ein konstantes und sicheres Differenzierungsmerkmal gegenüber anderen Vibrionen. Kraus rechnet deshalb auch die schon erwähnten El Tor-Stämme, obwohl sie die für die Cholera charakteristischen Immunitätsreaktionen geben, nicht zur Cholera, sondern zu einer bestimmten Gruppe der „Paracholerabazillen". Diese Differenzierung von Kraus erscheint nicht berechtigt. Es gibt sichere Cholerastämme, die regelmäßig Hämo-

lysinbildung auf der Hammelblutagarplatte zeigen und andererseits kann bei einem und demselben Stamm das hämolytische Vermögen starken zeitlichen Schwankungen unterliegen. Eine bisher nicht hämolysierende Cholerakultur kann die neue Eigenschaft annehmen und andere können sie im Verlauf der Zeit verlieren. Speziell bei der jüngsten russischen Choleraepidemie vor dem Krieg wurde starkes Hämolysinbildungsvermögen bei vielen Cholerakulturen gefunden*).

Serodiagnostik. Brieger, Kitasato und Wassermann haben zuerst eine Immunität bei mit Choleravibrionen behandelten Meerschweinchen nachgewiesen, deren Wesen dann von R. Pfeiffer näher studiert wurde. Es handelt sich nach seinen Untersuchungen um echte bakteriolytische Immunität (s. S. 163), bei der nicht wie bei der Diphtherieimmunität die Toxine des Erregers neutralisiert werden, sondern das Serum des immunisierten Tieres die Eigenschaft gewinnt, die Bakterien in weit höherem Grade als dies das normale Serum vermag, innerhalb des Organismus zur Auflösung zu bringen (Pfeiffersches Phänomen). Mit anderen Worten: die Immunität bei aktiv immunisierten Tieren und bei Cholerarekonvaleszenten beruht auf dem höheren Gehalt des Blutes an „Bakteriolysinen", wie sie im Tierversuch R. Pfeiffer, am Menschen A. Lazarus zuerst demonstriert hat.

Die bakteriolytischen Antikörper lassen sich auch passiv auf ein normales Tier übertragen und bedingen hier gleichfalls, was man namentlich in der Bauchhöhle des infizierten Meerschweinchens durch Entnahme mit Glaskapillaren mikroskpoisch verfolgen kann, eine beschleunigte Auflösung der Bakterien (Pfeifferscher Versuch). Sowohl diese aktive wie die passive Immunität ist streng spezifisch.

Neben dieser bakteriolytischen Funktion enthält nun das Choleraimmunserum natürlich auch die Fähigkeit, Cholerabakterien zu agglutinieren (Gruber).

Es handelt sich hier wohl wie überhaupt allgemein nicht um verschiedene „Antikörper", sondern um je nach der Versuchsanordnung (verschiedene Beschaffenheit des Antigens) in verschiedener Weise in Erscheinung tretende verschiedene Qualitäten eines einheitlichen Choleraantikörpers. Dieser Choleraantikörper dient nun auch zur spezifischen Serodiagnostik**), wobei man neben den beiden genannten Reaktionen (Pfeifferscher Versuch und Agglutination) auch die Komplementablenkung anwenden kann.

---

*) Nach van Loghem soll allerdings insofern zwischen dem echten „Choleravibrio" und verwandten Vibrionen doch ein Unterschied bei der Hämolyse bestehen, als durch den ersteren eine Hämodigestion, d. h. ein Abbau des Blutfarbstoffes erfolgt, bei letzteren dagegen eine echte Hämolyse, d. h. lediglich ein Austritt des Hämoglobins aus dem Stroma, wobei das Hämoglobin selbst unverändert bleibt.

**) Sera für die diagnostischen Immunitätsreaktionen werden am besten vom Kaninchen gewonnen, bei dem die Antikörperbildung eine sehr intensive ist. Auch besteht der Vorteil, daß hier das Normalserum im Gegensatz zum Serum des Pferdes und des Esels nur sehr wenig Antikörper enthält. Die in der Literatur hier und da zu findende Angabe, daß bei intravenöser Injektion der abgetöteten Choleravibrionen in erster Linie agglutinierende, bei intraperitonealer Injektion bakteriolytische Antikörper sich bilden, ist falsch. Für diagnostische Sera eignet sich in jedem Falle am besten die intravenöse Injektion der Vibrionen (in kleinen Mengen, $^1/_{10}$—1 Öse, zwei- bis dreimal in 8tägigen Intervallen. Blutentnahme nach der dritten Injektion).

Die Einführung der spezifischen Serumreaktionen zur Identifizierung des Choleravibrio verdanken wir R. Pfeiffer. Durch sein Verfahren wurde zuerst die Spezifizität des Choleraerrergers gegenüber einer Reihe anderer Vibrionen, die ihm morphologisch vollkommen gleichen, festgestellt.

Bei dem Pfeifferschen Versuch, der im übrigen bezüglich Spezifizität eine außerordentlich verlässliche Reaktion ist, macht der Umstand Schwierigkeiten, daß die aus Cholerastühlen und Leichen gezüchteten Vibrionen häufiger als man das früher annahm, ungenügend virulent sind (Kolle und Gotschlich, Bürgers). Eine gewisse Virulenz ist aber für diese Reaktion Vorbedingung (s. S. 169).

Bei der Agglutination besteht diese Schwierigkeit nicht. Nach den Untersuchungen von Kolle und Gotschlich soll bei dieser Reaktion für Cholera die Spezifizität eine weit ausgeprägtere sein als etwa für die Typhusgruppe. „Gruppenreaktionen" sollen nur in sehr geringem Ausmaß vorhanden sein. Alle übrigen Bakterien sollen in weit höherem Grade variabel sein als der spezifische Rezeptorenapparat des Choleravibrio. Auf diese Weise soll sich der echte Choleravibrio in jedem Fall leicht von den zahlreichen Arten der choleraähnlichen Vibrionen abgrenzen lassen.

Demgegenüber haben, allerdings nicht unwidersprochen gebliebene, (Händel u. Woithe, Köhlisch) Untersuchungen gelegentlich der jüngsten russischen Choleraepidemie zeigen wollen, daß doch die Gruppe der Choleravibrionen kaum eine Sonderstellung in ihrem serologischen Verhalten einnimmt, und daß die Verhältnisse der Spezifizität hier ähnlich relativ sein dürften wie etwa bei der Typhusgruppe.

Von verschiedenen Autoren konnten serumfeste Cholerabakterien in etwa 3—4% der Fälle aus Fäzes besonders bei Rekonvaleszenten gezüchtet werden. Gegen Ende der Epidemien belief sich die Zahl der festen Stämme auf 12%. Doch fehlen die serumfesten Stämme auch keineswegs am Anfang der Epidemien, so daß also die nach R. Koch epidemiologisch so ungemein wichtige Erkennung eines ersten Falles (s. unten) unter Umständen große Schwierigkeiten bereiten kann. Durch verschiedene Prozeduren, vor allem aber schon durch längere Züchtung auf künstliche Nährböden, wurden die serumfesten Stämme zum Teil wieder agglutinabel. Wir haben hier also wenigstens annähernd ähnliche Verhältnisse, wie sie uns vom Typhusbazillus und anderen pathogenen Bakterien bekannt sind. Ein besonders abweichendes Verhalten des Choleravibrio besteht in dieser Richtung prinzipiell nicht und wäre ja auch von vorneherein unwahrscheinlich.

Bei der Ausführung der Agglutinationsprobe ist noch darauf zu achten, daß ganz junge Kulturen, 8—15 Stunden alt (nach Friedberger und Lürssen) durch Kochsalzlösung allein verklumpt werden, bei 24 Stunden alten Kulturen ist diese „Pseudoagglutination" verschwunden.

Die Komplementablenkung liefert gegenüber der einfacher auszuführenden Agglutination keine Vorteile. Jedenfalls ist die Spezifizität nicht höher als bei den übrigen Reaktionen.

Natürlich haben die Serumreaktionen nicht nur Bedeutung, um mit Hilfe eines hochwertigen Immunserums vom Tier eine isolierte Stuhlkultur zu identifizieren, sondern sie dienen auch dazu, um mit

Hilfe einer sicheren Cholerakultur und dem Serum des Patienten die Diagnose der Krankheit zu stellen.

Nach den Untersuchungen von Friedberger zeigen auch gesunde Cholerabazillenträger („Zwischenträger") Erhöhungen des bakteriziden und Agglutinationstiters über die Norm, ein Beweis dafür, daß auch offenbar bei diesen Individuen die Choleravibrionen in das Gewebe eingedrungen sind und Antikörperbildung bedingt haben, ohne daß Krankheitssymptome ausgelöst wurden.

Aktive Immunisierung. Die aktive Immunisierung bei Cholera gründet sich auf die Vorstellung, daß das einmalige Überstehen der Krankheit einen Schutz gegen neue Infektion bedingt. Das wird zwar allgemein behauptet, ist aber keineswegs sichergestellt, denn bei der kurzen Dauer der Epidemien ist die Gelegenheit zur zweiten Ansteckung schon an sich sehr gering. Es sind auch sichere Fälle von Reinfektion bei früheren Epidemien beobachtet. Immerhin kann wohl eine gewisse Immunität nicht geleugnet werden.

Da es sich bei der Cholera um eine akute Erkrankung handelt, so kommt die aktive Immunisierung zu therapeutischen Zwecken, wie sie etwa für Typhus von Fränkel und Simmonds, Petruschky u. a. empfohlen worden ist und auch von Wright bei chronischen Infektionen ausgeführt wird, für die Cholera nicht in Frage. Hier wird die aktive Immunisierung lediglich als Schutzimpfung angewandt. In ausgedehnterem Maße geschah das schon vor Jahren in Indien, wo dieses Verfahren bei dem endemischen Vorkommen der Cholera eine gewisse Berechtigung zu haben schien.

Die ersten Versuche über aktive Immunisierung beim Menschen sind von Ferran in Spanien mit lebenden Kulturen ausgeführt worden. Systematische Immunisierungen des Menschen wurden dann in größerem Umfang ausschließlich durch Haffkine vorgenommen. Er immunisiert nach dem Vorbild Pasteurs zuerst mit einem schwächeren, dann mit einem virulenten (lebenden) Vakzin. Nach Haffkines eigener aber vielfach angefeindeter Statistik sind die Resultate in Indien sehr günstig.

Ein weiteres Impfverfahren ist von Kolle angegeben. Kolle verwandte zuerst tote Bakterien an Stelle der lebenden. Der aus ihnen hergestellte Impfstoff ist nach Friedberger und Moreschi bedeutend ungiftiger als der betreffende Typhusimpfstoff, was die Massenimpfungen im Weltkrieg umfassend bestätigt haben. Die Immunisierung mit abgetöteten Erregern wurde von Kolle der mit lebenden für gleichwertig erachtet. Ob das wirklich zutrifft, erscheint fraglich angesichts der Tatsache, daß in der Tiermedizin eine wirksame Schutzimpfung nach dem so gut wie einstimmigen Urteil der Autoren bei den spontan vorkommenden Erkrankungen nur mit lebenden Erregern gelingt. Allerdings können die lebenden Erreger abgeschwächt sein. Im Tierversuche beim Meerschweinchen (intraperitoneale Reinfektion) ist es anscheinend gleichgültig, ob lebende oder tote Bakterien zur Immunisierung benutzt werden. Aber hier handelt es sich eben nicht um eine Spontaninfektion. Die bakteriziden Antikörper werden zwar auch durch tote Bakterien in gleicher Weise wie durch lebende erzeugt, jedoch ist es keineswegs erwiesen, daß sie die alleinige Ursache der Immunität sind, denn diese kann vor-

handen sein, während die Antikörper fehlen und umgekehrt. So sind sie nur ein „Symptom" der Immunität.

Vielleicht ist zum Zustandekommen eines wirksamen Schutzes neben diesen Reaktionsprodukten, wie sie sich auf das lebende und tote Bakterieneiweiß in gleicher Weise bilden, doch noch eine vitale Funktion der Erreger für die Immunität ausschlaggebend, die eben den toten Mikroorganismen nicht zukommen kann.

Diesen theoretischen Voraussetzungen entsprechen die Ergebnisse der Choleraschutzimpfung. Haffkins Zahlen sind nicht beweisend, da sich Geimpfte und Ungeimpfte vielfach nicht unter gleichen Bedingungen befanden. Seine Impfungen in Indien z. B. wurden zum großen Teil an wohlhabenden Europäern vorgenommen, ebenso betreffen die Impfungen in Rußland, bei den letzten großen Epidemien vor dem Krieg zumeist den wohlhabenden Teil der Bevölkerung. Wie sehr aber dieser gegenüber dem ärmeren an sich gerade bei Cholera günstiger steht, dafür eine Statistik der Hamburger Epidemie aus dem Jahre 1892.

Einfluß des Einkommens auf die Cholerazahlen (Hamburger Epidemie 1892.

Einkommenklassen	Auf 1000 Steuerzahler kamen	
	Erkrankte	Gestorbene
Unbekannte Einkommen oder 600—1200 M. . .	116,84	59,69
Über 1200—1500 „ . .	77,48	43,10
„ 2500—5000 „ . .	37,25	21,34
„ 5000 M.	24,63	13,08

Wenn man derartige elementare epidemiologische Tatsachen nicht kennt oder nicht beachtet, so kann man leicht einen „glänzenden Erfolg der Schutzimpfungen" konstatieren.

Meist wird von denen, die einige Zeit nach Ausbruch einer Epidemie zu impfen beginnen und dann „Erfolge der Schutzimpfung" beobachten, nicht die physiologische Tatsache beachtet, daß fast immer Choleraepidemien erfahrungsgemäß in ihrem Verlauf sehr bald milder werden. Dann wird das natürliche Erlöschen der Epidemie vielfach von dem Immunisator selbst auf die Schutzimpfung zurückgeführt.

Als typisch für die Unzulänglichkeiten derartiger Statistiken kann die so oft als „beweisend" zitierte von Sawas aus dem Balkankrieg betrachtet werden. Hier wurden die Impfungen auf der Höhe der Epidemie begonnen, als diese schon die Tendenz zum natürlichen Abfall zeigte und nachher in der Statistik die Todeszahlen der Geimpften und Ungeimpften aus der ganzen Epidemie verglichen.

Daß die Impfung die Mortalität nicht herabsetzt, ist schon aus den Haffkinschen Zahlen zu erkennen, worauf ich bereits vor Jahren hingewiesen habe. Wenn aber die Mortalität dieselbe bleibt, so kann auch die Schwere der Fälle wohl nicht beeinflußt sein.

Die Erfahrungen mit der Schutzimpfung im gegenwärtigen Weltkrieg stehen mit den voraufgehenden Ausführungen nicht im Wider-

spruch. Hoffmann berichtet zwar, daß die Sterblichkeit bei den geimpften Truppen im Jahre 1915 nur 24,26%, bei der Zivilbevölkerung dagegen im gleichen Jahr 53,85% betragen habe, und er führt diesen Unterschied auf die Impfung zurück. Das ist nicht ohne weiteres berechtigt!

Es ist zu bedenken, daß die Statistik sich bei der Zivilbevölkerung auf alle Altersklassen bezieht, bei der Truppe nur auf kräftige Männer in mittleren Lebensjahren.

Die Altersgliederung spielt aber gerade bei den Cholerazahlen eine nicht unerhebliche Rolle, wie die nachstehende Tabelle, die ich auf Grund der Zahlen der Hamburger Choleraepidemie zusammengestellt habe, zeigt. Ich habe hier die Zahlen für drei große Gruppen berechnet: 1. das vormilitärische Alter, 2. das dienstpflichtige Alter und 3. die Altersklasse von 45 Jahren aufwärts.

An Cholera Erkrankte bzw. Gestorbene der Stadt Hamburg nach Altersklassen im Vergleich zur gleichalterigen Bevölkerung.

Altersklassen in Jahren	Auf je 1000 Bewohner kamen		Von je 1000 Erkrankten starben
	Erkrankte	Gestorbene	
0—15 Jahre	22,45	13,36	50,43
15—45 „	27,78	10,95	23,42
45 bis über 80 Jahre . .	37,29	25,80	71,05

Die Sterblichkeit der geimpften Soldaten mit 24,26% entspricht fast aufs Haar der Sterblichkeit der entsprechenden Altersklasse bei der Hamburger Epidemie (23,42); die Sterblichkeit beim Zivil 1915 entspricht etwa der Gesamtzahl der entsprechenden Altersklassen in Hamburg. Also besteht in der Schwere der Epidemie kaum ein Unterschied. Aber andererseits ist auch kein Erfolg der Impfung zu konstatieren, wenn in zwei Epidemien und Impfung bei der einen die gleiche Altersklasse dieselben Sterblichkeitszahlen aufweist.

Wenn man ferner bedenkt, daß beim Militär, so gut wie alle Fälle zur bakteriologischen Beobachtung gelangen, auch die leichtesten, und sogar gesunde Bazillenträger in die Statistik einbezogen werden, während bei der Zivilbevölkerung naturgemäß meist nur die allerschwersten entdeckt werden und in der Statistik erscheinen, so verlieren die günstigeren Zahlen beim Militär noch mehr an Beweiskraft.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte in Übereinstimmung mit uns bald danach Weil bezüglich der österreichischen Statistiken aus dem ersten Teil des Krieges. Es bleibt abzuwarten, inwieweit das nach Beendigung des Krieges vorliegende gesamte Material über die Choleraschutzimpfung geeignet ist, ein endgültiges Urteil über den Einfluß der Impfung auf Choleramortalität und Morbidität zu geben.

Weiteren Methoden der Immunisierung mit Vibrionenfiltraten und -extrakten kommt eine praktische Bedeutung gleichfalls nicht zu.

Passive Immunisierung. Die bakteriziden Sera sind therapeutisch wirkungslos. Sie vermögen subkutan oder in die Blutbahn eingespritzt den Choleraprozeß im Darm nicht zu beeinflussen. Man hat mittels anderer

Sera die Gifte der Cholerabakterien zu neutralisieren versucht. Kraus stellt ein Serum durch Immunisierung von Tieren mit den Giften der El Tor-Vibrionen dar. Schuropoff behauptet ein neues „antiendotoxisches" Serum gewonnen zu haben (von Raskin bestritten). Auch Carrière und Tomarkin haben durch langdauernde Immunisierung mit Cholerakulturen und deren Derivaten ein Serum erzielt, das sie als „antiendotoxisches" bezeichnen. Die Anwendung der verschiedenen Sera, besonders bei der letzten russischen Choleraepidemie, hat zwar ihre Unschädlichkeit ergeben, aber auch ihre absolute Wirkungslosigkeit bei der Behandlung der Seuche.

Spezielle Epidemiologie. Unsere Kenntnisse über die Ursache der Cholera stehen fest. Dafür, daß der Choleravibrio von R. Koch wirklich der dominante Erreger (s. S. 491 Fußnote 2) des klinischen Krankheitsbildes und vor allem der dominante Erreger der epidemischen Cholera ist, spricht sein konstantes Vorkommen bei Cholera, bei Kranken und in deren Umgebung, sein Fehlen an cholerafreien Orten*) und zu cholerafreien Zeiten*), seine massenhafte Vermehrung im Darmepithel, das konsekutive Auftreten von spezifischen Antikörpern, ferner die Cholerafälle durch freiwillige oder unfreiwillige Aufnahme von Reinkulturen beim Menschen in cholerafreien Zeiten.

Wenn also nach dem Gesagten über die ätiologische Bedeutung des Choleraerregers kein Zweifel besteht, so sind andererseitsdie Ansichten über das Zustandekommen einer Choleraepidemie noch divergierend.

Es handelt sich im wesentlichen um vier Theorien, von denen freilich die beiden ersten nur mehr historisches Interesse haben und sich mit den sichergestellten Tatsachen der ätiologischen Forschung in Widerspruch befinden, während die dritte, die „kontagionistische Theorie" R. Kochs immerhin in weiterem Maße den Tatsachen gerecht wird. Da jedoch auch diese Theorie eine restlose Erklärung des Entstehens und Abklingens einer Epidemie nicht zu geben vermag, so seien die beiden anderen hier kurz besprochen, zumal namentlich die von Pettenkofers sich auf ein ungeheueres, wohlfundiertes Tatsachenmaterial stützt, das natürlich seinen Wert behält, auch wenn, wie wir sehen werden, die theoretischen Schlußfolgerungen daraus haltlos geworden sind.

Besprechung der einzelnen Theorien über die Entstehung der Cholera.

1. Die Lehre von der autochthonen Entstehung der Cholera.

Nach dieser Theorie kann der Erreger der Cholera im Körper besonders in der Darmflora vorhanden sein; er macht vereinzelte choleraähnliche Erkrankungen fast in jedem Sommer in allen Ländern (Cholera nostras). Unter geeigneten äußeren Bedingungen kommt es dann zur epidemischen Verbreitung (Cuningham, Sanarelli, Wolter u. a.). Diese Theorie berücksichtigt nicht die Verschiedenheiten im Erreger und epidemiologischen Charakter der Cholera asiatica und Cholera nostras; mit ihr ist die Tatsache der Verbreitung der Cholera in ganz bestimmten Seuchenzügen nur schwer zu vereinen.

2. Die lokalistische Theorie von Pettenkofers.

Diese Theorie erkennt den Kochschen Vibrio als Erreger an;

*) Siehe jedoch hierzu die S. 510 erwähnten Ausnahmen.

doch soll er nach seiner Ausscheidung durch den erkrankten Menschen nicht fähig sein (wenn man von einzelnen Ausnahmefällen einer direkten Übertragung von Mensch zu Mensch absieht), eine Epidemie zu erzeugen, ehe er nicht einen Reifungsprozeß im Erdboden durchgemacht hat, oder wie Pettenkofer sagt: Zu dem X des aus dem erkrankten Organismus stammenden Erregers muß noch ein „Y" hinzukommen, um den Cholerakeim wieder so infektionstüchtig zu machen, daß er zusammen mit der individuellen Disposition „Z" die Cholerakrankheit bedingt. Als „Y" betrachtet Pettenkofer gewisse zeitliche und örtliche Momente. Das örtliche Moment sieht er in einem „siechhaften" Zustand des Bodens, der in Porösität, Verunreinigung mit organischen Abfallstoffen und einem gewissen Feuchtigkeitsgrad gegeben ist. Als Maßstab für letzteren nimmt er den Grundwasserstand an. Tatsächlich hat Pettenkofer auf Grund umfassender historisch-epidemiologischer Studien festgestellt, daß die Cholera bei ihren verschiedenen Siegeszügen durch Europa stets gewisse Städte und Gegenden verschont hat, ja, in einem und demselben Ort konnten einzelne Stadtteile stets ergriffen sein, andere stets frei von Cholera bleiben. Da konnte nun Pettenkofer weitgehend feststellen, daß die von Cholera verschonten Bezirke auf undurchlässigem Lehmboden lagen, die durch die Epidemie heimgesuchten auf lockerem Kies und Sandboden. Zuweilen war es aber auch umgekehrt, so daß die Bodenbeschaffenheit zur Erklärung des Zustandekommens einer Epidemie nicht ausreicht. Ferner sind hier die freilich sehr seltenen Winterepidemien zu nennen, z. B. die in Nietleben (s. unten), wo eine vorherige Reifung des Choleraerregers in dem gefrorenen und mit Schnee bedeckten Boden kaum möglich war. Schließlich sind innerhalb der Städte die betreffenden Bodenschichten, durch Aufschüttung und Pflasterung weitgehend verändert, so daß die Beschaffenheit des gewachsenen Boden schon gar nicht mehr in Frage kommt (Flügge).

Die neben der örtlichen nach Pettenkofer bestehende zeitliche Disposition soll in unseren Breiten zu Zeiten des tiefstehenden Grundwasserstandes erfüllt sein, während in sehr trockenen Klimaten das umgekehrte der Fall ist*). Auch dieser Zusammenhang ist keineswegs regelmäßig.

Vor allen Dingen spricht aber gegen Pettenkofers lokalistische Anschauung die Tatsache, daß der Choleravibrio sich im Boden gar nicht lange hält und uns namentlich keine Wege ersichtlich sind, durch die der einmal in den Boden eingedrungene Erreger wieder nach außen und in den Magendarmkanal des Menschen hineingelangt.

Buchner und Gruber suchten die Schwierigkeiten der Lehre Pettenkofers durch eine besondere Theorie zu erklären, die „diblastische Theorie", wonach im siechhaften Boden ein zweiter spezifischer Mikroorganismus vorkommt, der in den menschlichen Organismus eindringt und ihn für Cholera empfänglich macht. Es ist ohne weiteres klar, daß auch diese Modifikation der Bodentheorie den Tatsachen nicht gerecht wird.

Emmerich hat die Lehren Pettenkofers in anderer Richtung modifiziert und mit den Tatsachen besser in Einklang zu bringen ver-

*) Bei uns liegt das Maximum im Spätsommer und Herbst, in Kalkutta im April, im Bombay im Juni.

sucht. Nach ihm kommen für die Entwicklung des Choleravibrio zum epidemietüchtigen Erreger nicht die tiefen Bodenschichten in Betracht, sondern nach Emmerich findet unter günstigen Bedingungen lediglich an den obersten Bodenschichten eine Reifung der „Dejektionsbazillen" zu den virulenten „Bodenbazillen" statt, die durch Kontakt und infizierte Nahrungsmittel die Epidemien bedingen sollen. Daneben kommen auch nach Emmerich direkte Infektionen von Menschen zu Menschen aber seltener vor. Eine Verbreitung durch das Trinkwasser leugnet Emmerich in Übereinstimmung mit Pettenkofer. Das Wesen der Reifung in den oberflächlichen Bodenpartien sieht Emmerich darin, daß die Bakterien im Boden im erhöhten Maße das Vermögen annehmen, Nitrate zu Nitriten zu verwandeln. Nach seiner Anschauung ist nämlich die Cholera lediglich eine Vergiftung durch Nitrite, die aus den Nitraten der Nahrung im Darm gebildet werden. Die ausgeschiedenen „Dejektionsbazillen" haben diese Fähigkeit der Nitritbildung in erheblichem Grad verloren; daher ihre relative Unschädlichkeit.

Die Erklärung der Cholera als einfache Nitritvergiftung stößt auf erhebliche Schwierigkeiten. Zwar finden sich im Erbrochenen und im Reißwasserstuhl nicht selten Nitrite und freie salpetrige Säure und auch spektroskopisch läßt sich eine entsprechende Vergiftung nachweisen. Doch erkranken auch Brustkinder an Cholera, in deren Nahrung die Nitrate fehlen, andererseits finden sich Nitrite auch bei anderen Magendarminfektionen (z. B. Typhus, Paratyphus), ohne daß es zu so schweren Erkrankungserscheinungen wie bei Cholera kommt.

Ferner besteht bei der echten Nitritvergiftung Methämoglobinbildung, was bei Cholera niemals beobachtet worden ist.

3. Die Kontakttheorie.

Die Auffassung, daß die Cholera im wesentlichen direkt oder indirekt lediglich vom Menschen zum Menschen übertragen wird, ist heute auf Grund eines reichen Tatsachenmaterials die vorherrschende und auch seitens der internationalen Sanitätskonferenz, Paris 1911/1912, angenommen. Für die Verbreitung der Cholera durch Kontakt spricht die Tatsache, daß in einer großen Anzahl von Fällen nachweislich in cholerafreien Distrikten die Seuche zuerst in den Familien ausgebrochen ist, die mit einem aus Choleragegenden zugereisten Kranken oder Rekonvaleszenten in Berührung kamen. Dabei ist der Ausbruch und die Weiterverbreitung in vielen Fällen so schnell erfolgt, daß eine Ausbildung von Bodenherden nur schwer verständlich erscheint. Ganz besonders gilt das für Winterepidemien zu Zeiten, in denen der Boden fest gefroren war. Ein weiterer Beweis ist die Tatsache, daß zu Zeiten von Choleraepidemien besonders Individuen erkranken, die durch ihren Beruf in höherem Grade als andere dem direkten Kontakt mit Choleramaterial ausgesetzt sind. So infizieren sich die Wäscherinnen an den mit Cholera behafteten Wäschestücken, die Leichenträger, Leichenwäscher usw. durch direkte Berührung der Cholerainfizierten. Wenn demgegenüber als ein Argument gegen die Kontaktinfektion die seltenen Erkrankungen bei Ärzten und Krankenpflegern hervorgehoben werden, so wird das seitens der Kontagionisten darauf zurückgeführt, daß bei diesen Individuen die Kenntnis und richtige Schätzung der Gefahr die Einhaltung entsprechender

prophylaktischer Maßnahmen besser garantiert. Allerdings ist dagegen wieder zu erwähnen, daß diese geringe Übertragungsfähigkeit auf Ärzte und Wartepersonal schon in den allerfrühesten Epidemien in den zwanziger Jahren des vorigen Jahrhunderts auffiel, also zu einer Zeit, wo man von dem Wesen der Infektion natürlich noch keine Ahnung hatte.

Ferner spricht für die Kontakttheorie die Tatsache, daß die Cholera sich besonders leicht verbreitet bei großen Menschenansammlungen unter hygienisch ungünstigen Bedingungen, wie in Kriegen und bei Pilgerzügen. Hierbei sind die Epidemien oft in ihrer Ausdehnung lediglich von der Stärke der Menschenansammlung abhängig, während die örtlichen und zeitlichen Faktoren wesentlich zurücktreten. Das ist mit der lokalistischen Theorie Pettenkofers nicht ohne weiteres zu vereinbaren.

Besonders werden sodann noch als Beweis für Kontaktepidemien die Übertragungen durch die Vibrionenträger angeführt.

Als ein wesentliches Argument gegen die kontagionistische Auffassung wurde wieder seitens der Lokalisten darauf hingewiesen, daß auf Schiffen, wo doch die Bedingungen für eine Übertragung von Mensch zu Mensch besonders günstig seien, die im Hafen eingeschleppte Cholera auf hoher See sehr bald nachlasse. Es wird das darauf zurückgeführt, daß unter solchen Bedingungen eine Reifung im Boden nicht statthabe. Ganz abgesehen davon, daß die allerdings häufig beobachtete Abnahme der Cholerafälle auf Schiffen keineswegs immer zutrifft, dürfte die Erklärung doch auch in der Möglichkeit der größeren Reinlichkeit der schnelleren Entfernung der Dejekte auf Schiffen, der Abwesenheit der Fliegen liegen, vor allem aber auch auf der Art der Ernährung, dem günstigen Einfluß der Seeluft auf das allgemeine körperliche Befinden usw. beruhen.

Sicher ist auch die Gefahr der Kontagiosität überschätzt worden und diese Überschätzung hat oft zu übertriebenen, unnötigen Maßnahmen und Härten geführt. Die Tatsache, daß namentlich im Feld, wie das in früheren Kriegen beobachtet worden ist, ein Ortswechsel schon die Cholera zum Erlöschen bringt, auch wenn die Kranken (und selbstverständlich erst recht die Träger) mitgenommen werden, zeigt andererseits, daß nicht der bloße Kontakt zum Ausbruch und zur Weiterverbreitung der Epidemie genügt und daß auch die Bedeutung der Bazillenträger nicht überschätzt werden darf.

Doch auch sonst vermag die Kontakttheorie, so befriedigend sie in vieler Beziehung erscheint, nicht alle Rätsel der Choleraverbreitung zu erklären. Manchmal sehen wir, daß eine Epidemie unaufhaltsam fortschreitet, trotz aller Isolierungsmaßnahmen, während zu anderer Zeit und an anderen Orten sie auf einzelne Fälle beschränkt bleibt, oder plötzlich aufhört, trotzdem die Bedingungen für ihre Verbreitung vom kontagionistischen Standpunkt aus die denkbar günstigsten zu zu sein scheinen. Solche Verhältnisse hat z. B. Eckert vom Balkankrieg geschildert, und auch im jetzigen Weltkrieg haben wir ähnliches häufig erlebt.

Die wahren Ursachen kennen wir nicht, vielleicht aber handelt es sich wenigstens teilweise um Änderungen im Charakter der Seuche, die zu gewissen Zeiten und an gewissen Orten, namentlich wenn ein Seuchenzug sich seinem Ende nähert, ihre hohe Kontagiosität einbüßt,

ebenso wie sie sie allmählich erst zur Entstehungszeit der Seuche erwirbt. Man verfällt dann leicht in den Irrtum, das Verschwinden oder den milden Verlauf der Seuche auf die getroffenen Maßnahmen zurückzuführen.

4. Die Trinkwassertheorie.

Neben der direkten Kontaktinfektion spielt nach der Anschauung der Kochschen Schule die Trinkwasserinfektion bei der Verbreitung der Cholera die größte Rolle.

Koch hat diese alte längst wieder verlassene Trinkwassertheorie von Snow aus der Mitte des vorigen Jahrhunderts neu aufgestellt, nachdem er 1881 in einem indischen Teich, dessen Anwohner an Cholera litten, einen Vibrio nachgewiesen hat, den er damals lediglich auf Grund seiner Kommaform und der Gelatinekultur mit dem Choleraerreger für identisch hielt. Heute wo wir wissen, daß es viele Vibrionen gibt, die morphologisch und kulturell sich von dem Choleraerreger nicht unterscheiden, kommt natürlich dieser Beobachtung keine Beweiskraft mehr zu; trotzdem geht sie immer noch durch die Literatur.

Zweifellos sind aber später im Trinkwasser bei Epidemien wiederholt Vibrionen nachgewiesen worden, deren Identität mit dem Kochschen Kommabazillus feststeht (Pfeiffer u. a.). Das Vorhandensein von Choleravibrionen im Trinkwasser während einer Epidemie ist jedoch natürlich kein Beweis dafür, daß nun diese Vibrionen im Wasser die Seuche bedingt haben; sie können ebensogut sekundär längst nach Ausbruch der Epidemie durch verunreinigende Zuflüsse mit Dejekten von Cholerakranken usw. in das Wasser hineingelangt sein. Mehr spricht für das Vorkommen von Wasserepidemien die Tatsache, daß bei manchen Choleraausbrüchen sich das Seuchenfeld mit dem Versorgungsgebiet der betreffenden Wasserleitung deckt.

Ferner werden Epidemien auf eine Verunreinigung der Zentralwasserversorgung dann zurückgeführt, wenn die Epidemie nicht allmählich ansteigt und absinkt (Typus der sogenannten „Kontaktepidemie", S. 248, Fig. 1), sondern, wenn die Kurve der Epidemie scheinbar einen plötzlichen Anstieg und nach Erkenntnis und möglichster Ausschaltung der vermeintlichen „Quelle", zuweilen aber auch ohne das, einen ebenso plötzlichen Abfall zeigt („Typus der Trinkwasserepidemie", S. 248, Fig. 2).

Namentlich die Erfahrungen bei der Hamburger Epidemie von 1892 waren es, die Robert Koch veranlaßten, die ursprüngliche Hypothese von Snow erneut in den Vordergrund zu rücken. Hier treffen die vorerwähnten Tatsachen anscheinend zu.

Was zunächst die Ausdehnung der Seuche anlangte, so machte diese fast haarscharf an der politischen Grenze von Altona halt, das räumlich mit Hamburg vollkommen zusammenhängt, aber eine eigene und damals wesentlich bessere Wasserleitung besaß. Hamburg entnahm dagegen sein Wasser unfiltriert der Elbe, die damals mit Cholera durch russische Auswanderer infiziert gewesen sein soll. In manchen Straßen, deren beide Seiten zu den verschiedenen Kommunen gehörten, waren zahlreiche Cholerafälle, ausschließlich auf der Hamburger Seite, vorhanden. Wiederum zeigten bestimmte Hamburger Häusergruppen, die an die Altonaer Trinkwasserleitung angeschlossen waren, keine Cholera. In Hamburg erkrankten 17000 Personen, in Altona nur 500.

Sodann haben wir wenigstens scheinbar einen plötzlichen Anstieg der Epidemie und einen ebenso plötzlichen Abfall (S. 248, Fig. 2).

Diese beiden Tatsachen machen die Epidemie durch das Trinkwasser wahrscheinlich, sind aber nicht absolut beweisend. Was zunächst den Charakter der Cholerakurve anlangt, so ist der plötzliche Anstieg vielleicht nur ein scheinbarer, indem den ersten schweren Fällen zahlreiche leichte vorausgegangen sind, die nur klinisch nicht als Cholera imponierten und damals mangels bakteriologischer Untersuchungen nicht erkannt wurden. Als erst die Einzelfälle eine gewisse bedrohliche Intensität und Häufung annahmen, mag dann die Epidemie als solche in den Wahrnehmungskreis der Ärzte getreten sein. Tatsächlich sind dann auch bei der Hamburger Epidemie, wie übrigens auch bei vielen früheren, gehäufte Fälle von Brechdurchfall dem eigentlichen Choleraausbruch voraufgegangen. Ferner haben wir solche Epidemien mit plötzlichem Anstieg und Abfall wie die Hamburger zu allen Zeiten bei Cholera und ohne zentrale Wasserleitung gehabt, auch in Hamburg selbst schon zu Zeiten, in denen eine zentrale Wasserleitung noch gar nicht bestand. Sie finden sich auch bei anderen Infektionskrankheiten, bei denen eine Verbreitung durch das Wasser sicher nicht in Frage kommt.

Anscheinend gibt es also neben dem Typus der Epidemiekurve, der als Folge der Kontaktinfektionen gedeutet wird, noch einen zweiten Typus, der möglicherweise in einzelnen Fällen, aber keineswegs sicher und immer, die Folge der Infektion durch zentrale Wasserleitungen darstellt.

Mehr spricht für einen Zusammenhang mit dem Wasser die Tatsache, daß sich fast vollkommen gerade in Hamburg das Seuchenfeld mit dem Versorgungsgebiet der Wasserleitung deckte. Doch läßt sich dagegen wieder einwenden, daß die betreffenden Stadtteile auch bei früheren Epidemien besonders befallen waren.

Bei der Hamburger Epidemie wurden verdächtige Vibrionen aus dem Leitungswasser nicht gezüchtet, obwohl doch damals die Forderungen, die an den Erreger bezüglich seiner Identifizierung gestellt wurden, noch viel geringer waren als später. Allerdings scheinen die systematischen und umfassenden Untersuchungen erst Ende September 1892 begonnen zu haben.

Im Winter 1892/93 konnten in Nietleben sowie 1893 bei einer kleinen Epidemie in Altona Vibrionen aus dem Wasser gezüchtet werden, die damals als Cholera identifiziert wurden. Auch anderweitig sind später im Leitungswasser z. B. in Petersburg, Choleravibrionen gefunden worden.

Auffallend bei den Wasserepidemien und gewisse Schwierigkeiten bereitend, ist ferner die Beobachtung, daß innerhalb des Gebietes einer Zentralwasserversorgung ganze Häusergruppen verschont bleiben, obwohl nachweislich das Wasser wie in anderen Distrikten getrunken worden ist. Das wurde auch bei der jüngsten Petersburger Epidemie vor dem Kriege beobachtet. Da wir bei der Kleinheit des Choleravirus eine gleichmäßige Verteilung im Trinkwasser annehmen dürfen, so sind die erwähnten Tatsachen bisher nicht verständlich. Auch eine Beobachtung von Zirolia, der mittels serologischer Methoden identifizierte Cholerakeime in den Trinkwassertanks eines Schiffes $3\frac{1}{2}$ Monate nach seinem Aufenthalt in dem damals durchseuchten Kalkutta fand, ohne daß an Bord je Cholerafälle vorgekommen waren, mag hier Erwähnung finden. Auch im jetzigen Weltkrieg ist

so gut wie niemals eine Infektion auf das Trinkwasser zurückgeführt worden.

Das alles zeigt, daß die Trinkwasserinfektionen jedenfalls nicht so häufig sind, wie es die Kochsche Schule angenommen hat. Unbeschadet dessen, hat diese Hypothese, mag sie auch einseitig überschätzt worden sein, dadurch viel Gutes geschaffen, daß sie in der, in hygienischer Beziehung darum nicht minder wichtigen Frage einer guten Trinkwasserversorgung anregend gewirkt hat. Der günstige Einfluß, den vielfach (keineswegs sofort überall) die Einführung der Wasserleitung in den Städten zweifellos auf die Darminfektionen, und speziell auf die Cholera gehabt hat, ist vielleicht nicht nur in der Qualität, sondern auch in der Quantität des Wassers, die nunmehr zur Verfügung stand, begründet. Die bequeme Benutzbarkeit und die damit Hand in Hand gehende ausgiebige, ja fast unbeschränkte Benutzung für die Reinigung des Körpers und der Wohnstätten dürfte hier wohl die hauptsächlichste Rolle gespielt haben. Wenn man das Wasser ohne Mühe jederzeit abzapfen kann, wird naturgemäß mehr zur Reinhaltung verbraucht, als wenn es von einer entfernten Pumpe geholt werden muß.

Die vorstehenden Ausführungen zeigen, daß, wenn auch die lokalistische Theorie gänzlich haltlos ist, so doch auch die Theorien Kochs keineswegs restlos alle Schwierigkeiten der Choleraepidemiologie erklären. Tatsächlich ist denn auch die ätiologische Erforschung vieler Seuchen, die wir der genialen Forschertätigkeit R. Kochs verdanken, durchaus nicht hinreichend, um alle schwierigen Punkte der Epidemiologie zu erklären. Hier ist ein einseitiger Schematismus der Erkenntnis ebenso hinderlich wie auf der Seite der Lokalisten. Wir dürfen eben nicht vergessen, daß wir bei allen Fortschritten der ätiologischen Forschungen in der epidemiologischen noch in den allerersten Anfängen stehen.

Für prophylaktische Maßnahmen beim Ausbruch einer Seuche ist natürlich die epidemiologische Anschauung maßgebend; denn die Prophylaxe ist ja nur die praktische Nutzanwendung der epidemiologischen Vorstellungen. Die Lokalisten sehen das wesentliche der Choleraprophylaxe entsprechend ihren Lehren in der Anlage einer den Boden reinhaltenden Kanalisation, um diesen damit für die Entwicklung des Cholerakeimes ungeeignet zu erhalten.

Die Anhänger der kontagionistischen Lehre R. Kochs erblicken die Basis der ganzen Choleraprophylaxe in der Verhütung der Weiterverbreitung durch Erkennung und Unschädlichmachung der ersten Fälle beziehungsweise in der Verhütung der Einschleppung. Daß zu letzterem Zweck besondere Absperrungsmaßregeln, wie sie in früheren Zeiten zum Schutz gegen die Seuche versucht wurden, zwecklos sind, namentlich angesichts der Möglichkeit der Übertragung durch gesunde Zwischenträger bedarf keiner Erwähnung. Auch eine Quarantäne von wenigen Tagen ist zwecklos in anbetracht der Tatsache, daß die Cholerarekonvaleszenten bekanntlich mehrere Monate lang die Vibrionen in ihren Dejekten ausscheiden können. Absperrungsmaßregeln sind zudem heute bei dem ausgedehnten Verkehr praktisch gar nicht mehr durchführbar.

Das Hauptgewicht der Cholerabekämpfung ist deshalb auf die schleunigste Isolierung der Fälle im Land zu legen und damit

rückt die bakteriologische Choleradiagnose in den Vordergrund bei der Cholerabekämpfung, denn die ersten Fälle asiatischer Cholera lassen sich nicht klinisch, sondern lediglich bakteriologisch sicher diagnostizieren.

Eine Spezifizität des Krankheitsbildes gibt es für die Cholera asiatica nicht. Vielmehr vermögen auch andere Bakterienarten, die in gleicher Weise im Darm zur Einwirkung gelangen, das gleiche Krankheitsbild hervorzurufen entsprechend den von Friedberger begründeten Anschauungen, daß bei allen Infektionen gleichartige Gifte aus den Bakterienleibern sekundär entstehen und die Symptome im wesentlichen von der Lokalisation und im sonstigen biologischen Verhalten der Erreger abhängig sind. So beschreibt z. B. Hetsch aus dem Jahre 1905 eine Epidemie von Paratyphus im Spreewald (Kottbus), die klinisch und auch epidemiologisch vollkommen wie Cholera verlief.

Für gewöhnlich aber kommt den anderen Bakterien, die das klinische Bild der Cholera hervorrufen, nicht die hohe Kontagiosität zu, die dem Choleravibrio eigen ist, und sie sind nicht befähigt, größere Epidemien und Pandemien zu erzeugen. Immerhin läßt sich namentlich bei ersten Fällen nur bakteriologisch die Entscheidung darüber treffen, ob bei einer klinischen Cholera es sich um Cholera asiatica handelt, die namentlich wegen ihrer hohen Kontagiosität die umfassenden Abwehrmaßnahmen bedarf. Die bakteriologische Untersuchung mit zur Hilfenahme der serologischen Untersuchungsmethoden gestattet die sichere Entscheidung innerhalb 16—24 Stunden (ausführliche Darstellung s. S. 510). Sie hat sich nicht nur auf die Erkrankten zu beschränken, sondern auch auf die Umgebung des Cholerakranken, und auf Nahrungsmittel, Trinkwasser usw., die als Infektionsquelle in Betracht kommen können.

Bakteriologisch unterscheidet man neben dem Kranken die „Krankheitsverdächtigen" und „Ansteckungsverdächtigen". An der Cholera „erkrankte" oder „krankheitsverdächtige Personen" sind ohne Verzug abzusondern. Als krankheitsverdächtig sind, solange nicht durch den negativen Ausfall der bakteriologischen Untersuchungen an drei durch je einen eintägigen Zwischenraum getrennten Tagen der Choleraverdacht beseitigt ist, solche Personen zu betrachten, welche unter Erscheinungen erkrankt sind, die den Ausbruch der Cholera befürchten lassen. Anscheinend gesunde Personen, in deren Ausleerungen bei der bakteriologischen Untersuchung Choleraerreger gefunden wurden, sind wie Kranke zu behandeln. Als genesen sind die Erkrankten erst dann zu betrachten, wenn bei den bakteriologischen Untersuchungen an drei durch je eine eintägige Zwischenzeit getrennten Tagen Choleraerreger nicht mehr festgestellt worden sind*). Die Wohnung wird desinfiziert. Formalin ist überflüssig. Es genügt eine Desinfektion der Dejekte der damit in Berührung gekommenen Gegenstände und Örtlichkeiten sowie der Wäsche und des Bettzeugs, des Eß- und Trinkgeschirrs eventuell des Brunnens.

---

*) Nach Zirolia begünstigt Darreichung eines Abführmittels nach scheinbarem Ablauf der Choleravibrionen-Ausscheidung das Wiederauftreten im Stuhl. Mit der gleichen Methode etwa Zwischenträger aufdecken zu wollen, erscheint bedenklich angesichts der Möglichkeit, dadurch eine latente Infektion zu wecken.

Wenn es gelingt, einen ersten Fall ausfindig zu machen und die von ihm und seiner Umgebung ausgehende Infektionsmöglichkeit zu beseitigen, so ist es klar, daß dadurch unter Umständen der Ausbruch einer Epidemie verhütet werden kann.

Wenn wir aber andererseits bedenken, daß gar nicht selten Zwischenträger die Cholera verbreiten sollen und latent Kranke, die selbst von ihrer Infektion keine Ahnung haben und bei denen auch der Arzt, sofern er überhaupt hinzugezogen wird, kaum bei dem gänzlich milden Verlauf die Diagnose Cholera stellen wird*), so zeigt das, daß wir uns nicht in jedem Fall auf die Kochschen Maßnahmen verlassen dürfen, und daß ihre Anwendung nicht in jedem Fall den Ausbruch einer Epidemie zu verhindern vermag. Bis wir den ersten Fall erkennen, bei dem sich die klinische Infektion mit der bakteriologischen deckt, kann unter Umständen schon eine weite Verbreitung des Erregers stattgefunden haben.

Nach den zur Zeit herrschenden Vorstellungen ist eine Einschleppung der Cholera bei uns in Deutschland speziell zu befürchten, durch die Flößer, die auf den östlichen Strömen von Rußland her nach Deutschland kommen, zumal bei ihnen nicht nur die Gefahr einer Weiterverbreitung der Seuche durch Kontakt besteht, sondern auch die Gefahr der Flußverunreinigung durch die Dejekte vorliegen soll. Es sind deshalb an zahlreichen Stellen der Wasserwege besonders im Weichselgebiet „Überwachungsstationen“ angelegt, die eine ärztliche Untersuchung der auf den Flüssen verkehrenden Schiffer und Flößer durchführen.

Beim Auftreten eines verdächtigen Falles wird das Fahrzeug angehalten, die Mannschaft wird in Quarantäne genommen und bakteriologisch untersucht. Handelt es sich um Cholera asiatica, so bleiben Kranke und Bazillenträger, so lange man sie für gefährlich hält, isoliert. Das Fahrzeug, die Wäsche usw. werden desinfiziert. Zur Vermeidung des Verunreinigung des Flusses dürfen Dejekte nicht über Bord geworfen werden, sondern müssen in besondere Kübel entleert werden, die mit Kalkmilch gefüllt sind. Am Ufer werden Entnahmestellen für Trinkwasser eingerichtet, die ein einwandfreies Wasser der Schiffsbevölkerung zur Verfügung stellen. Auch sonst wird bei Choleraepidemien ein besonderes Augenmerk auf die Wasserversorgung gelenkt. Ist einwandfreies Trinkwasser nicht vorhanden, so wird vor dem Genuß rohen Wassers gewarnt. Besondere Aufmerksamkeit beanspruchen neben dem Trinkwasser die Nahrungsmittel. Die Einfuhr von Nahrungsmitteln aus cholerainfizierten Distrikten, speziell die von Milch und Milchprodukten ist zu verbieten.

Gemäß den internationalen Abmachungen, die auf einer Konferenz in Paris 1903 getroffen sind, müssen Meldungen an die angeschlossenen Staaten erfolgen, sobald ein „Choleraherd“, d. h. eine Anhäufung von zusammenhängenden Einzelfällen, entstanden ist.

Personen, die aus choleraverseuchten Orten kommen, sollen 5 Tage ärztlich beobachtet werden, eine nach unseren heutigen Erfahrungen

---

*) Häufig ist bei solchen Individuen der Stuhl fest und enthält nur spärliche Vibrionen, aber bei Leuten mit Durchfällen kann er massenhaft Vibrionen enthalten, obwohl sie sonst gesund sind. Die Gefahr der Ausstreuung dürfte natürlich bei solchen ambulanten Individuen größer sein, als bei Schwerkranken, die ans Bett gefesselt sind.

über die Häufigkeit der gesunden Vibrionenträger in dieser Form nicht ausreichende Maßnahme. Gleich unsicher ist die vorgeschriebene 5 Tage lange ärztliche Beobachtung, wenn Choleraerkrankungen an Bord eines Schiffes vor einiger Zeit vorgekommen waren. Liegen diese nur 8 Tage zurück, so gilt das Schiff als verseucht.

In allen diesen Fällen ist auch Desinfektion der Habseligkeiten vorgeschrieben, was ja weiter nichts schadet, wobei aber die vermeintliche Hauptquelle der Ansteckung der Bazillenträger natürlich nicht gefaßt wird.

Die Zurückhaltung und ärztliche Überwachung hätte nur dann einen Sinn, wenn sie sich nicht auf die Beobachtung des allgemeinen klinischen Gesundheitszustandes beschränken würde, sondern auch das Vorhandensein von Vibrionen in den Ausleerungen verfolgte. Aber auch dabei muß man sich natürlich klar bleiben, daß nicht alle Vibrionenzwischenträger eruiert werden.

Wenn man allerdings andererseits bedenkt, wie häufig auf Grund der lückenhaften Bestimmungen der Pariser Konferenz bis in die letzten Zeiten hinein, Vibrionenträger aus verseuchten Gebieten in unverseuchte Gegenden gelangt sein müssen, ohne Einzelinfektionen oder gar Epidemien bedingt zu haben, so kommt man notgedrungen zu der Ansicht, daß neben den Vibrionenträgern für die Verbreitung der Cholera doch noch andere Faktoren eine Rolle spielen müssen und daß die Bedeutung der Vibrionenträger speziell bei Cholera vielleicht teilweise überschätzt wird.

Vergegenwärtigen wir uns, wie groß auf Grund der immer ausgedehnteren und verbesserten Untersuchungen die Zahl der gesunden Vibrionenträger bei Cholera geworden ist (s. S. 508). In Wirklichkeit wird sie noch viel größer sein, als es nach den bakteriologischen Untersuchungen erscheint, denn keineswegs werden ja zu Zeiten einer Epidemie alle Vibrionenträger eruiert, wohl aber annähernd alle deutlich Kranken.

Wenn also schon auf Grund der Untersuchungen mit unseren unvollkommenen Methoden die Zahl der Vibrionenträger unter Umständen größer ist als die der Kranken, so dürfen wir folgern: zu Cholerazeiten finden sich die Choleravibrionen im Darm bei sehr vielen Individuen und nur wenige davon erkranken an Cholera. Mit anderen Worten: wir haben zur Zeit in der eine Epidemie ausbricht bzw. herrscht eine mehr oder weniger allgemeine Domestikation des Choleravibrio, die in gewissen Fällen zur Erkrankung führt. Die Bedingungen, unter denen das geschieht, kennen wir nicht, oder nur sehr unvollkommen. Ihre genaue Kenntnis würde aber die wesentlichste Grundlage der Prophylaxe ausmachen und vielleicht wichtiger sein als die allzu einseitige Bekämpfung der Bakterien in der Außenwelt oder die Isolierung der Bazillenträger.

Die Tatsache, daß nach Festtagen, und am Montag und Dienstag die Zahl der Cholerafälle sich häuft, daß z. B. nach einem Festmahl zu Cholerazeiten alle Teilnehmer erkranken, gibt immerhin einen Hinweis auf eine der Ursachen. Die Möglichkeit der Neuaufnahme von Choleravibrionen dürfte nach Sonntagen und Festtagen nicht größer sein wie sonst, aber die schon im Darm befindlichen Vibrionen können durch die an diesen Tagen begangenen Diätfehler mobilisiert

werden und ebenso durch Erkältungen, durch einen kalten Trunk, durch Gemütsbewegungen und andere äußere Momente, von denen man früher annahm, daß sie die Cholera „verursachen“ könnten.

In Ländern, in denen die Cholera endemisch ist, wie in Indien, bedingt eine Erkältung häufig einen Choleraanfall, so wie bei uns z. B. einen Schnupfen, nicht etwa, weil der Erkältete der Infektion mehr ausgesetzt ist, sondern, weil die schon in seinem Körper domestizierenden Choleravibrionen die Infektion hervorrufen, wie etwa die Pneumokokken, die in unserem Rachen hausen, infolge von Erkältung die Pneumonie verursachen.

Von derartigen Erwägungen ausgehend, ergeben sich ohne weiteres wichtige prophylaktische Maßnahmen. Sie gipfeln in einer zweckmäßigen Belehrung und Bereitstellung der Mittel, für gutes Trinkwasser und für eine ausreichend zweckmäßige Ernährung und Unterbringung für alle Schichten der Bevölkerung zu zeiten einer Epidemie.

Auf S. 518 ist die Abhängigkeit der Cholerahäufigkeit vom Einkommen bei der Hamburger Epidemie in einer Tabelle dargestellt. Je mehr wir und vor allem zu Cholerazeiten dem ärmeren Teil der Bevölkerung in hygienischer Beziehung ähnlich günstige Bedingungen, bezüglich Wohnung, Ernährung usw. zu gewähren vermögen, wie sie der Wohlhabende an sich hat, um so weniger wird die Cholera um sich greifen, je mehr mit dem steigenden Wohlstand die allgemeine Lebensführung sich von selbst verbessert, um so schwieriger wird es einer neu eingeschleppten Choleraseuche werden, festen Fuß zu fassen und sich auszudehnen. Das gilt auch für den jetzigen Weltkrieg, in dem die in Vergleich zu früheren soviel besseren hygienischen Verhältnisse die Ausdehnung der Cholera mit verhütet haben. Die hauptsächliche Prophylaxe ist also nicht in der Cholerazeit zu leisten, sondern durch stetige Verbesserung der äußeren Verhältnisse in epidemiefreien Zeiten.

Die **individuelle Prophylaxe** muß einerseits die Aufnahme von Cholerabakterien zu vermeiden suchen, andererseits Darmstörungen verhüten, die die Empfindlichkeit für Cholera natürlich erhöhen. Sorgfältige Waschung der Hände vor jeder Nahrungsaufnahme; möglichst nur Aufnahme von gekochter Nahrung, Schutz vor Fliegen, Vermeidung von Exzessen im Trinken und Essen und von Erkältung ist anzustreben. Sicher vermögen bei genügenden Einrichtungen und Mitteln die Maßnahme der individuellen Prophylaxe bei hinlänglicher Einsicht und gutem Willen einen großen Schutz zu gewähren. Die allgemeinen und individuellen prophylaktischen Maßnahmen haben auch wohl bis zu einem gewissen Grade dazu beigetragen, daß seit 1893 die Cholera, soweit sie aus Rußland bei uns eingeschleppt wurde, keine größere Verbreitung mehr erlangt hat.

Die Berechtigung aber für das Ende einer Seuche unsere Maßnahmen allein verantwortlich zu machen, erscheint fraglich angesichts der Tatsache, daß bei uns die Choleraepidemien auch ohne unser Zutun oder nach Maßnahmen, die wir auf Grund unserer heutigen Kenntnisse als zwecklos ansehen, häufig sehr bald wieder erloschen sind.

Bei der **medikamentösen Behandlung** scheint sich in der letzten

Zeit besonders die Tierkohle nach Wiechowski wegen ihrer adsorbierenden Kraft bewährt zu haben.

Es werden warme Magenspülungen mit 3—5 l Tierkohleaufschwemmung (ein gehäufter Eßlöffel auf 1 l Wasser) empfohlen, eventuell Eingießung einer Aufschwemmung von ein Eßlöffel Kohle auf ein Trinkglas Wasser in Seitenlage. Gleichfalls in Seitenlage folgen Darmspülungen mit Tierkohleaufschwemmung. Tierkohle (etwa 25 bis 40 g im Tag) wird in Aufschwemmung schluckweise innerlich gereicht. Weiter ist der Kranke in jeder Weise zu erwärmen. (Nach Schemenskys Beobachtungen in Feldlazaretten in diesem Krieg betrug die Mortalität, bei der Möglichkeit, die Kranken in Bettstellen zu lagern, 30%, in Fällen, in denen die Soldaten auf dem Boden liegen mußten, wegen der stärkeren Wärmeentziehung aber 45% bei gleicher Schwere der Fälle. Derartige Beobachtungen lassen eindringlich davor warnen, hohe Sterblichkeit bei einzelnen Epidemien einseitig immer nur auf eine besondere „Virulenz" des Erregers zu beziehen.)

Bei fortgeschrittener Vergiftung mit Kreislaufschwäche tritt an die Stelle der Spülungen die intravenöse Infusion hypertonischer (bis zu 3%) Kochsalzlösung (40°), die jedenfalls zuverlässiger wirkt als die subkutane Injektion*). Die Hypertonie infolge der Einspritzung der konzentrierten Kochsalzlösung in die Venen bedingt einen vermehrten Flüssigkeitszustrom nach der Blutbahn. Zu jedem Liter Kochsalzlösung kann 1 ccm Digalen und 2 ccm Kampferöl zugesetzt werden. Im komatösen Stadium pflegt jede Behandlung zu versagen.

Anhang: Choleraähnliche Vibrionen.

Hier sind vor allen Dingen eine Reihe von Wasservibrionen zu erwähnen, die sich durch gewisse Merkmale, wie Art der Begeißelung, Leuchtvermögen (Elbvibrionen Dunbars), Tierpathogenität usw., vor allen Dingen aber durch die Immunitätsreaktionen von dem Vibrio Kochs unterscheiden lassen.

Diese einheimischen Wasservibrionen scheinen zu der Jahreszeit besonders häufig zu sein, zu der bei uns die Cholera ihren Gipfel zu erreichen pflegt (Spätsommer und Herbst). Hierher gehört auch der für Tauben und Meerschweinchen pathogene Vibrio Metschnikoff.

Wichtiger sind die Befunde von Vibrionen bei Fällen von klinischer Cholera, die sich jedoch epidemiologisch nicht mit der Cholera asiatica in Zusammenhang bringen lassen. Einen solchen Vibrio züchteten zuerst Finkler und Prior gelegentlich einer Cholera nostras-Epidemie in Bonn im Jahre 1884. Einen weiteren Vibrio, ausgezeichnet durch seine Pathogenität für Meerschweinchen und Mäuse (subkutane Geschwürsbildung) fand Fischer in Kiel bei einem choleraähnlichen Fall („Vibrio helcogenes"). Ungemein pathogen für Meerschweinchen war auch der von Kolle bei einem Fall von Cholerine gezüchteten „Vibrio septicus".

Handelte es sich hier um das Vorkommen von Vibrionen bei Einzelfällen oder doch bei beschränkten Herden, so fehlte es auch nicht an Beobachtungen, daß ganze Epidemien durch einen Vibrio hervorgerufen wurden, der sich von dem sogenannten typischen unterscheiden

*) Straus empfiehlt 4½% Traubenzuckerlösung intravenös.

ließ. Hierher gehört der Vibrio, den 1894 Pestana und Betencourt bei einer ausgedehnten Epidemie von Brechdurchfall in Lissabon fanden. Allerdings bedingte diese Epidemie unter 15000 Erkrankungen nur einen Todesfall.

Bei einer großen Zahl von Cholera ähnlichen Fällen, die von Gotschlich in Schlesien 1893—95 beobachtet wurden, wurden einige Male von dem Kochschen Vibrio biologisch-morphologisch verschiedene Kommabazillen gefunden. Bei diesen Fällen unterschied sich der klinische Verlauf nicht von dem bei der asiatischen Cholera. — Die Sterblichkeit betrug bis 40%.

Über die aus Leichen von Colitiskranken isolierten El Tor-Vibrionen, die bei dem völligen Fehlen aller Cholerasymptome und dem Fehlen eines deutlichen epidemiologischen Zusammenhangs mit Cholera, sich von dem typischen Kochschen Vibrio auch durch die Immunitätsreaktionen nicht differenzieren ließen, s. oben S. 510.

Zusammenfassende Darstellungen.

Kolle u. Schürmann, Artikel Cholera im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann, 2. Aufl. Jena 1910.

Sticker, Abhandlungen aus der Seuchengeschichte und Seuchenlehre. Bd. II, „Die Cholera“. Gießen 1912.

Eichhorst, W., „Cholera“ in Eulenburgs Realenzyklopädie, 4. Aufl., Bd. III, 1908.

Gotschlich, F., „Cholera“ in Handbuch der Hygiene von Gruber Rubner, u. Ficker. Leipzig, Hirzel.

Gaffky, Die Cholera in Hamburg 1892. Arbeiten a. d. Ges.-Amt, Bd. X, 1894.

Wichtige Einzelarbeiten.

Bail, O., Untersuchungen über die Aggressivität der Cholera. Archiv f. Hyg., Bd. LVIII, 1903.

Ders., „Versuche über Choleraantitoxin“. Zeitscht. f. Immunitätsforschung, Bd. XXVI, 1917.

Bertenson, Podwisotzki, Sirotinine et Janowski, Rapport sur les sérums anticholériques presenté au conseil du ministère de l'intérieur de Russie. Office internat. d'hygiène publique 1910.

Brau et Denier, „Recherches sur le Toxine et l'antitoxine cholériques.“ Ann. Inst. Pasteur, Tome XX, 1906.

Brieger u. Wassermann, „Über künstliche Schutzimpfung von Tieren gegen Cholera asiatica“. Deutsche med. Wochenschr. 1892.

Bürgers Bakteriologische Ergebnisse der Choleraepidemie 1909 in Ostpreußen. Hyg. Rundschau 1910.

Dunbar, Untersuchungen über choleraähnliche Wasserbakterien. Deutsche med. Wochenschr. 1893.

Emmerich, „Nitrit, salpetrige Säure und Stickoxyd als Choleragifte“. Berliner klin. Wochenschr. 1909.

Ders., Max Pettenkofers Bodenlehre der Cholera asiatica. München 1910.

Ferran, La inoculación preventiva contre el cólera morbo asiatica. Valencia 1885.

Flügge, Die Verbreitungsweise und Verhütung der Cholera. Zeitschr. f. Hyg., Bd. XIV, 1893.

Friedberger, Zentralbl. f. Bakt., Bd. XL, H. 3, 1906.

Ders., Berliner klin. Wochenschr. 1917, Nr. 25.

Gaffky, Die Cholera in Hamburg. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. X, 1896.

Gruber, Cholerastudien. Archiv f. Hyg., Bd. XV, 1892.

Gruber u. Durham, Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrio und des Typhusbazillus. Münchener med. Wochenschr. 1896.

Haffkine, Anticholera inoculation. Report to the Government of India. Calcutta 1895.

Hueppe, F. u. Else Hueppe, Die Choleraepidemie in Hamburg 1892. Berlin 1893.

Kirchner, M., Verhütung und Bekämpfung der Cholera. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1905.

Koch, R. u. Gaffky, Bericht über die Tätigkeit der zur Erforschung der Cholera im Jahre 1883 nach Ägypten und Indien entsandten Kommission. Arbeit. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. III, 1887.

Dies., Das Auftreten der Cholera im Deutschen Reich während der Jahre 1893 und 1894. Ebenda, Bd. XI u. XII, 1895/96.

Kolle, Die aktive Immunisierung des Menschen gegen Cholera. Zentralbl. f. Bakt., Bd. XIV, 1896.

Kolle u. Gotschlich, Untersuchungen über die bakteriologische Choleradiagnostik und die Spezifität des Kochschen Choleravibrio. Zeitschr. f. Hyg., Bd. XLIV, 1904.

Kraus u. Pribram, Zur Frage der Toxinbildung des Choleravibrio. Wiener klin. Wochenschr. 1905.

Kraus u. Ruß, Über Toxine und Antitoxine des Choleravibrio. Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. XLV, 1908.

v. Pettenkofer, Boden und Grundwasser in ihren Beziehungen zu Cholera und Typhus. Zeitschr. f. Biol., Bd. V, 1869.

Ders., Über die Cholera von 1892 in Hamburg und über Schutzmaßregeln. Archiv f. Hyg., Bd. XVIII, 1893.

Ders., Choleraexplosion und Trinkwasser. Münchener med. Wochenschr. 1894.

Pfeiffer, R., Untersuchungen über das Choleragift. Zeitschr. f. Infektionskrankheiten, Bd. XI, 1891.

Pfeiffer u. Wassermann, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Ebenda, Bd. XIV, 1893.

Pfeiffer, Die Differentialdiagnose der Vibrionen der Cholera asiatica mit Hilfe der Immunisierung. Ebenda, Bd. XIX, 1895.

Snow, On the Method of communication of Cholera. London 1855.

Wassermann, Untersuchungen über Immunität gegen Cholera asiatica. Zeitschrift f. Hyg., Bd. XIV, 1893.

Zabolotny, L'épidémie du cholera de 1907 et de 1908 en Russie. Arch. d. sciences biologiques, Tome XIV. Petersburg 1909.

Zlatogoroff, Über die Aufenthaltsdauer der Choleravibrionen im Darmkanal und über die Veränderlichkeit ihrer biologischen Eigenschaften. Zentralbl. f. Bakt., Orig., Bd. LVIII, 1911.

Abdominaltyphus.

Von

Professor Dr. **Paul Uhlenhuth,**

Straßburg.

(Mit 1 Tafel und 18 Figuren im Text.) *)

Geschichtliches.

Unter dem Namen Typhus (*τῦφος*, Hauch, Nebel) wurde schon im Altertum, wie aus Schilderungen des Hippokrates hervorgeht, eine Gruppe von fieberhaften Krankheitszuständen zusammengefaßt, die durch schwere Störungen des Bewußtseins gekennzeichnet waren. Unter ihm verbargen sich neben dem eigentlichen Abdominaltyphus noch eine Reihe ähnlicher Krankheitsformen, so das Rückfallfieber, der Flecktyphus, die Ruhr und auch gewisse andere schwere septikämische Erkrankungen, deren Abtrennung vom eigentlichen Typhus abdominalis erst in neuerer Zeit möglich wurde.

Was die Ätiologie dieser Krankheit betrifft, so glaubte man noch bis zur Mitte des vorigen Jahrhunderts an die miasmatische Entstehung: giftige, durch Zersetzung organischer Verunreinigungen des Bodens entstehende Gase wurden in erster Linie für das Auftreten der Krankheit verantwortlich gemacht. Erst im Jahre 1856 begegnen wir in den Schriften des Engländers Budd einer entschiedenen Ablehnung dieser „Zersetzungstheorie"; er vertrat die Auffassung, daß der Abdominaltyphus durch einen belebten Ansteckungsstoff, ein Contagium vivum, von den Kranken auf Gesunde übertragen werde. Budd bezeichnet auch schon die Entleerungen Typhuskranker als die Träger des „Infektionsgiftes" und empfahl die Zerstörung des Giftes in den Ausleerungen als Mittel zur Verhütung neuer Krankheitsfälle. Leider fanden diese wichtigen Beobachtungen und Lehren Budds unr geringe Beachtung. Man hielt nach der von Pettenkofer aufgestellten lokalistischen Theorie daran fest, daß bei der Verbreitung des Typhus Boden und Luft die entscheidende Rolle spielen müßten. Nach dieser Theorie mußte das „Typhusgift" erst im Boden „ausreifen", ehe es ansteckend wirke, und zwar erfolge die Ansteckung hauptsächlich bei Erdarbeiten, durch Ausgraben des Bodens usw., wobei das „Typhusgift" von der Erde in die Luft übergehe. Aber auch bei Sinken des Grundwasserstandes sollten die Typhusgifte in den oberen Bodenschichten frei werden, in die Luft übergehen und die Typhusfrequenz vermehren. Bei steigendem Grundwasser sollte es im Boden fixiert werden und die Typhusfrequenz sollte abnehmen. Diese Theorien haben der wissenschaftlichen Kritik jedoch nicht standgehalten.

---

*) Die bunte Tafel und farbigen Figuren sind nach der Natur von Maler Weltz gemalt. Auch die meisten Zeichnungen hat er in dankenswerter Weise hergestellt.

Es blieb der von Robert Koch begründeten bakteriologischen Forschung vorbehalten, auch in das ätiologische Dunkel, das über dem Abdominaltyphus ausgebreitet lag, Klarheit zu bringen. Das Jahr 1880 brachte die Entdeckung des Typhusbazillus durch Eberth und Koch, die ziemlich gleichzeitig die Typhusbazillen in mikroskopischen Schnitten von Milz, Leber, Niere und Darmwand nachweisen konnten. Aber erst im Jahre 1884 wurde der Typhusbazillus von Gaffky in Reinkultur gezüchtet. Dadurch wurde die Möglichkeit geschaffen zu einer gründlichen Erforschung seiner biologischen und epidemiologischen Eigentümlichkeiten und die Grundlage gelegt für eine sachgemäße Bekämpfung. Denn nunmehr konnte gezeigt werden, daß der Typhusbazillus zwar im Erdboden sich unter Umständen einige Monate halten kann, sich aber dort nicht vermehrt und „ausreift". Die Bodentheorie von Pettenkofer mußte fallen und es trat an ihre Stelle die Erkenntnis, daß in letzter Linie nur der mit Typhus infizierte Mensch und seine Ausscheidungen die Infektionsgefahr des Typhus darstellen. Auf diese Tatsache baute dann Robert Koch die systematische Bekämpfung des Typhus auf, wie sie im Südwesten des Reiches von ihm organisiert und mit großem Erfolge seit 1903 durchgeführt worden ist (s. S. 582 ff.).

Morphologie des Typhusbazillus.

Der Typhusbazillus ist ein kurzes, 1—2 μ langes und durchschnittlich 0,5 μ breites Stäbchen mit abgerundeten Enden. Gelegentlich, besonders auf älteren Gelatine- und Kartoffelkulturen, die bei niederen Temperaturen und sonstigen ungünstigen Kulturbedingungen gehalten werden, beobachtet man auch fadenförmige Verbände. Zu betonen ist, daß der Typhusbazillus von den übrigen Angehörigen der Typhus-Coli-Gruppe (Bac. Paratyphi A und B, Bac. enteritidis Gärtner, Bact. coli, Bac. faecalis alcaligenes) durch seine äußere Form nicht zu unterscheiden ist und sich auch färberisch wie diese verhält. Er färbt sich leicht mit den gebräuchlichen Anilinfarben und entfärbt sich nach Gram.

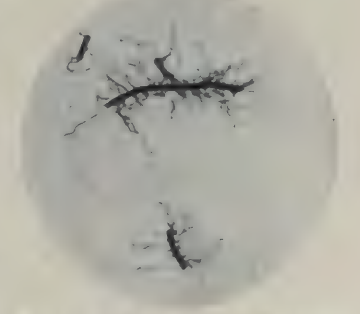


Fig. 1. Typhusbazillen mit Geißeln. (Mikrophotogramm nach Zettnow.) 1000 fach.

Der Typhusbazillus besitzt zahlreiche (10—12) leicht abreißende, peritriche, d. h. gleichmäßig um die ganze Leibesoberfläche verteilte Geißelfäden, welche sich nach den bekannten Geißelfärbemethoden zur Darstellung bringen lassen (s. Fig. 1). Der Geißelkranz verleiht den Typhusbazillen eine lebhafte, bald rotierende, bald pendelnde oder schlängelnde Bewegung (ähnlich Ameisenzügen), die für das geübte Auge recht charakteristisch ist. Unter den Angehörigen der Typhus-Coli-Gruppe, die alle — mit Ausnahme der Ruhrbazillen — mehr oder weniger beweglich sind, besitzt der Typhusbazillus vielleicht die lebhafteste Beweglichkeit. Doch kommen — allerdings selten — unbewegliche Typhusstämme zur Beobachtung, die auch bei weiterer Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden keine oder nur ganz geringe Beweglichkeit aufweisen. Andererseits können ursprünglich lebhaft bewegliche Stämme durch Züchtung auf ungeeigneten, be-

sonders auf zu stark alkalischen Nährböden vorübergehend ihre Beweglichkeit verlieren.

Bei der Prüfung auf Beweglichkeit ist es daher Vorbedingung, daß die Kultur durch geeignete Nährböden (Bouillon) geschickt wird. Die Prüfung selbst wird im hängenden Tropfen vorgenommen, und zwar verwendet man am besten schwach alkalische Bouillon, in der man eine Spur einer jungen, ca. 18—24 stündigen Agarkultur verreibt.

Die Bildung von Kapseln und Sporen ist beim Typhusbazillus verschiedentlich berichtet, aber bisher nicht einwandfrei festgestellt und bestätigt worden.

Dagegen sollen unter bestimmten Wachstumsbedingungen, besonders auf Kartoffeln, in den Bazillen stärker lichtbrechende Körner, sogenannte „Polkörner", auftreten, die früher fälschlich als endogene Sporen angesehen worden sind.

Kulturelles Verhalten und differentialdiagnostische Methoden.

Der Typhusbazillus wächst auf den gewöhnlichen Nährböden sowohl bei Anwesenheit von Sauerstoff (aerob) wie bei Abwesenheit des letzteren (anaerob). Die optimale Wachstumstemperatur des Typhusbazillus liegt bei 37° C; bei 20° C ist das Wachstum verlangsamt (und bei einer Temperatur unter 15° C nur noch sehr spärlich). Er gedeiht sowohl bei schwach saurer wie bei schwach alkalischer Reaktion.

Nach Ausstrich auf Agar wächst der Typhusbazillus in Gestalt eines feuchten, grauweißen, transparenten, aber wenig charakteristischen Rasens, der sich von dem des Bact. coli in der Regel durch seine Zartheit — aber nicht regelmäßig — unterscheidet. Die Oberflächenkolonien auf Agar sind rund, bläulich durchscheinend. Gelatine wird von allen Angehörigen der Typhus-Coli-Gruppe nicht verflüssigt. Während die in der Tiefe liegenden Kolonien der Gelatineplatte nach 24—48 Stunden bei 22°, ebenso wie die Kolonien in Agar bei schwacher Vergrößerung betrachtet, kleine, rein graue bis gelbliche, runde bis ovale, oft auch wetzsteinförmige Formen besitzen, erweisen sie sich auf der Oberfläche als sehr zarte, graue bis bläuliche Kolonien, die nach außen wellig oder zackig begrenzt sind und deren Inneres von zarten, feinen, nach einer exzentrisch gelegenen dunkleren Stelle verlaufenden „Blattrippen" oder „Adern" durchzogen ist („Weinblattform"). Nach einigen Tagen zeigen die oberflächlichen Kolonien einen leicht bräunlichen Farbenton. Auch das Bact. coli und andere typhusähnliche Bazillen zeigen nicht selten ähnliche Form; Zusammensetzung und Reaktion des Nährbodens spielen hier eine wesentliche Rolle. Auf der gekochten Kartoffel bildet der Typhusbazillus in der Regel nach ca. 2—3 Tagen bei 37° C einen farblosen, feucht glänzenden, mit bloßem Auge kaum erkennbaren, zähen Rasen, der meist erst bei der Berührung mit der Platinöse an seiner schleimigen Beschaffenheit erkannt wird, während das Bact. coli in Gestalt eines grauen oder gelbbräunlichen dicken schmierigen Belages wächst. Es ist aber zu beachten, daß es Kartoffelsorten gibt, auf denen auch der Typhusbazillus ein coliähnliches Wachstum zeigt. Das ist der Fall, wenn die Kartoffel nicht, wie gewöhnlich, leicht sauer, sondern alkalisch reagiert. Es ist daher bei diagnostischen Untersuchungen zum Vergleich eine Aussaat einer sicheren Typhuskultur auf der anderen Hälfte der Kartoffelscheibe anzulegen.

Das Wachstum in der Bouillon ist nicht charakteristisch. Wie alle anderen Angehörigen der Typhus-Coli-Gruppe bildet auch der Typhusbazillus eine gleichmäßige Trübung; zu einer Häutchenbildung kommt es in der Regel nicht.

Bei der Diagnose des Typhus (und Paratyphus) ist die Erscheinung der Mutation zu beachten. Während im allgemeinen die Bakterien auf bestimmten Nährböden ein charakteristisches Wachstum zeigen, hat man in der letzten Zeit immer mehr von Erscheinungen gehört, welche mit den bisherigen Kenntnissen von dem Wachstum der Kolonien in Widerspruch stehen.

Nachdem Massini und R. Müller auf das Vorkommen atypischer Kolonieformen mit Knopfbildung hingewiesen hatten, machte Bärthlein die Beobachtung, faß mehrere Wochen alte Stämme auf gewöhnlichem Agar verschiedene Koloniedormen aufweisen. So zeigten die Typhusbazillen (und die Paratyphusbazillen) neben hellen durchsichtigen auch trübe, undurchsichtige Kolonien. Außerdem haben Bärthlein und Gildemeister darauf hingewiesen, daß auch bereits die frischen, aus dem Körper gezüchteten Stämme auf der ersten Platte atypische Kolonien zeigen können, z. B. Zwergformen. Gildemeister stellte fest, daß aus den Zwergformen bei der Weiterimpfung sowohl gehemmte wie auch ungehemmte Formen abgespalten werden, während Abimpfung von ungehemmt gewachsenen Kolonien nur zur Bildung der gleichen Art führen. Auch das agglutinatorische Verhalten der verschiedenen Kolonieformen ist wechselnd. Diese Tatsache hat eine praktische Bedeutung. Solange neben den atypischen Formen auch die typischen Kolonien vorhanden sind, wird die Diagnose nicht leiden, denn dann wird man ohne weiteres die verdächtigen Keime abimpfen und einer weiteren Prüfung unterziehen. Es kann aber auch vorkommen, daß sich auf einer Platte nur atypische Kolonien vorfinden, daß z. B. aus dem Stuhl eines Typhuskranken nur gelbliche Kolonien ausgewachsen sind, während die typischen, hellen, durchsichtigen Kolonien ganz fehlen. In diesem Falle wird die Platte dem Unkundigen als negativ erscheinen, obgleich sie zahlreiche Typhuskeime enthält. Es ergibt sich hieraus die Notwendigkeit, auch schon bei den ersten Platten auf das Vorhandensein atypischer Kolonieformen zu achten, sie weiterzuzüchten und ihr biologisches und agglutinatorisches Verhalten einer eingehenden Prüfung zu unterziehen.

Der Typhusbazillus zeichnet sich auf künstlichen Nährboden durch eine „biologische Schwäche" aus. Es fehlen ihm gewisse, den anderen Vertretern der Typhus-Coli-Gruppe zukommende Eigenschaften. Auf dieser Tatsache beruhen zahlreiche zur Differentialdiagnose angegebene kulturelle Verfahren.

Gärungsprobe.

Besondere U-förmige Gärungsröhrchen (oder Gärungskölbchen) werden mit 2%iger Traubenzuckerbouillon gefüllt, sterilisiert und hierauf beimpft.

Der Typhusbazillus bildet, ebenso wie Bac. faecalis alcaligenes und der Ruhrbazillus, selbst nach mehrtägiger Bebrütung kein Gas, während alle Coliarten und die Bazillen der Paratyphus- und Enteritisgruppe meist schon innerhalb 24 Stunden reichlich Gas bilden.

Eine andere Methode besteht darin, daß man eine Stich- oder Mischkultur in 2%igen Traubenzuckeragar anlegt. Bei reichlicher Gasbildung ist der Agar nach 24 Stunden durch die entstehenden Gasblasen zerrissen.

Man kann demnach aus dem Ausbleiben der Gasbildung nicht auf Typhusbazillen schließen, sondern nur sagen, daß, wenn ein Bakterium in der Traubenzuckerbouillon Gas bildet, es sicher kein Typhusbazillus ist.

Indolbildung.

Beim Wachstum im flüssigen Nährboden (Bouillon, Peptonwasser) bilden fast alle Colistämme Indol, während der Typhusbazillus auch bei mehrtägigem Wachstum nie eine Spur Indol bildet.

Zur Ausführung der Indolprobe nach Kitasato-Salkowski fügt man zu ca. 10 ccm einer 4—5tägigen Bouillon- oder Peptonwasserkultur 1 ccm einer frisch bereiteten 0,01 %igen Kaliumnitritlösung sowie 1 ccm reinste Schwefelsäure (1 + 3 Aq. dest.) hinzu. Bei Gegenwart von Indol entsteht nach ca. 5 Minuten Rotfärbung. Sehr empfindlich ist die Probe bei Überschichten der mit H_2SO_4 versetzten Kultur mit Kaliumnitritlösung (roter Ring); schwache oder verdeckte Rotfärbung kann man durch Ausschütteln mit Amylalkohol deutlicher machen, da der Farbstoff in den Alkohol übergeht.

Ein noch empfindlicheres Verfahren ist das von Ehrlich angegebene: Zu 10 ccm flüssiger Kultur werden 5 ccm einer Lösung von Paradimethylamidobenzaldehyd 4 + 96 %igen Alkohol 380 + konz. HCl 80, hierauf 5 ccm einer gesättigten wässerigen Kaliumpersulfatlösung (als Oxydationsmittel) hinzugefügt und gut durchgeschüttelt. Die Flüssigkeit färbt sich bei Gegenwart von Indol nach 5 Minuten rot. Auch hier kann man durch Ausschütteln des Farbstoffes durch Amylalkohol die Reaktion noch verfeinern.

Typhusbazillen geben die

Proteinochromreaktion.

Kulturen in 5%iger Peptonbouillon oder 3%igem Peptonwasser werden mit Essigsäure leicht angesäuert und dann tropfenweise mit frisch bereitetem, gesättigtem Chlorwasser versetzt. Rotviolette Färbung (oder bei Überschichtung mit Chlorwasser rotvioletter Ring an der Berührungsfläche) zeigt Proteinochrombildung an.

Differenzierungsnährböden
(s. auch Scheller, Methodik, S. 322).

Hier wäre an erster Stelle das Verhalten des Typhusbazillus verschiedenen Zuckerarten und Kohlehydraten gegenüber zu erwähnen. Während z. B. Bact. coli alle Zuckerarten — Traubenzucker, Milchzucker, Lävulose, Galaktose — mit Säure und Gasbildung vergärt, vermag der Typhusbazillus Traubenzucker, Lävulose, Galaktose, Mannit nur unter Säurebildung — ohne Gasbildung — zu zerlegen, den Milchzucker überhaupt nicht anzugreifen.

Auf dem verschiedenen Verhalten des Typhusbazillus und der übrigen Angehörigen der Typhus-Coli-Gruppe, besonders des Bact. coli, dem Milchzucker gegenüber beruht die Anwendung einer ganzen Reihe der gebräuchlichsten Differenzierungsnährböden, nämlich der Milch, der Lackmusmolke, der Nährboden von Drigalski-Conradi sowie von Endo.

Milch.

Während die sterilisierte Milch durch den Typhusbazillus im Brutschrank bei 37° niemals zur Gerinnung gebracht wird, bewirkt das Bact. coli meist schon nach 24—48 Stunden, bisweilen auch etwas später, Gerinnung der Milch. Die Gerinnung beruht darauf, daß das Bact. coli bei der Zerlegung des Milchzuckers reichliche Mengen von Milchsäure produziert, die das Kasein zur Ausfällung bringt. Ebenso wie der Typhusbazillus verhalten sich die Ruhrbazillen, der Bac. Paratyphi A, der Bac. faecalis alcaligenes, Bac. enteritidis Gärtner u. a. Der Bac. Paratyphi B und Bac. enteritidis Gärtner lassen*) die Milch zunächst unverändert; nach ca. 14 Tagen wird sie leicht gelblich und durchscheinend, infolge Peptonisierung des Milcheiweißes. Aus dem Ausbleiben der Milchgerinnung kann man daher nicht auf den Typhusbazillus schließen, dagegen kann man von einem Bakterium, das die

---

*) Ebenso verhalten sich Bac. suipestifer, die Bazillen der Psittakose, des Mäusetyphus und die „Rattenbazillen“.

Milch zur Gerinnung bringt, mit Sicherheit sagen, daß es kein Typhusbazillus ist.

Lackmusmolke (nach Petruschky).

Die mit Typhusbazillen beimpften Röhrchen sind nach 24 bis 48 Stunden Bebrütung bei 37° noch fast klar und durch die minimale Säureproduktion eben rötlich violett gefärbt, während die meisten Coli- und coliähnlichen Arten die Molke innerhalb dieser Zeit durch eine starke Milchsäurebildung intensiv rot färben und stark trüben. Da der Typhusbazillus den Milchzucker nicht angreift, so ist die leichte Säurebildung auf die Zerlegung anderer noch im Milchnährboden vorhandener Zuckerarten zurückzuführen.

Die Bazillen der Paratyphus B- und Gärtner-Gruppe erzeugen zunächst eine deutliche Rotviolettfärbung mit leichter Trübung; jedoch schlägt diese Rotfärbung nach durchschnittlich 3—4 Tagen unter Häutchenbildung in ein tiefes Veilchenblau um und die Trübung verschwindet. Der Paratyphus A unterscheidet sich von dieser Gruppe dadurch, daß er in der Lackmusmolke unter leichter Trübung infolge dauernder Säureproduktion eine rötliche bis dunkelrote Färbung erzeugt und den Umschlag in Blau vermissen läßt. Der Bac. faecalis alcaligenes färbt die Molke schon nach 24 Stunden unter leichter Trübung intensiv blau, während die Ruhrbazillen ebenso wie die Typhusbazillen Molke ohne Trübung leicht röten.

Beim Ansetzen der Proben muß möglichst die gleiche Kulturmenge in alle Röhrchen eingesät werden und der Ausfall der Farbenreaktion soll durch Vergleich mit einem unbeimpften, ebenso lange bebrüteten Röhrchen kontrolliert werden.

Lackmusnutroseagar (nach v. Drigalski-Conradi)

Der übliche Peptonnähragar erhält einen Zusatz von 1% Nutrose (Kasein-Natron) Höchst, um den Eiweisgehalt des Nährbodens zu erhöhen und eine Reaktionsdifferenz der Typhuskolonien hervorzurufen, ferner Milchzucker als vergärbaren Reaktionskörper sowie Lakmuslösung nach Kubel und Tiemann als Indikator.

Nach der Vorschrift von Drigalski-Conradi werden dem Nährboden noch 10 ccm einer 0,1 %igen frisch bereiteten wässerigen und filtrierten Lösung von Kristallviolett zugesetzt. Der Zusatz von Kristallviolett geschieht, um einen Teil der Begleitbakterien, besonders die säurebildenden Kokkenarten, die im Darm häufig vorkommen, durch Wachstumshemmung auszuschalten.

Besäte Platten mindestens ½ Stunde staubgeschützt offen stehen lassen, dann mit Deckel nach unten bei 37° bebrüten. Nach 14—24 Stunden untersuchen. Typhuskolonie 1—3 mm groß, blau, glasig, nicht doppelt konturiert, tautropfenähnlich, ebenso Paratyphus.

Coli-Kolonie 2—6 mm leuchtend rot, nicht durchsichtig (s. Fig. 2). Die Colibakterien verändern vor allem den Zucker, erzeugen Milchsäure und bilden daher rote Kolonien, die dick und wenig durchsichtig sind. Die Typhusbazillen stellen aus der Nutrose alkalische Stoffwechselprodukte her und bilden kleine blaue, glasig durchsichtige, eigentümlich glänzende, tautropfenähnliche, zarte Kolonien.

Allerdings wachsen auch noch andere typhusähnliche Bakterienarten der Paratyphus- und Gärtner-Gruppe auf dem Nährboden. Jedoch scheinen diese Kolonien gewöhnlich saftiger und weniger durchsichtig und häufig — bei alten Kulturen — mit einem Schleimwall umgeben. Trotzdem gelingt es dem geübten Auge meist, die verdächtigen Kolonien herauszufinden, um sie weiter differentialdiagnostischen Prüfungen zu unterziehen. Jedenfalls bedeutet dieser Nährboden eine wesentliche Erleichterung der Typhusdiagnose. Der Nährboden hat aber

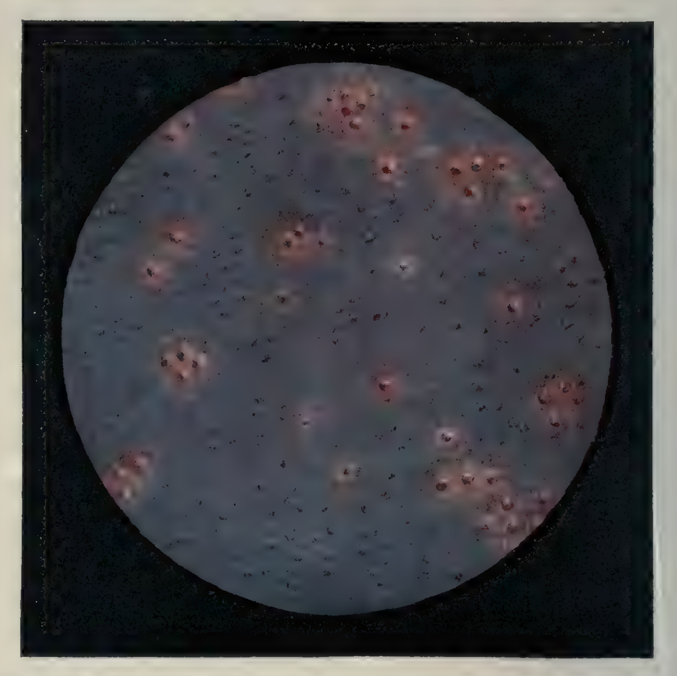


Fig. 2. Drigalski-Platte (nach Originalkultur gem. von Weltz).

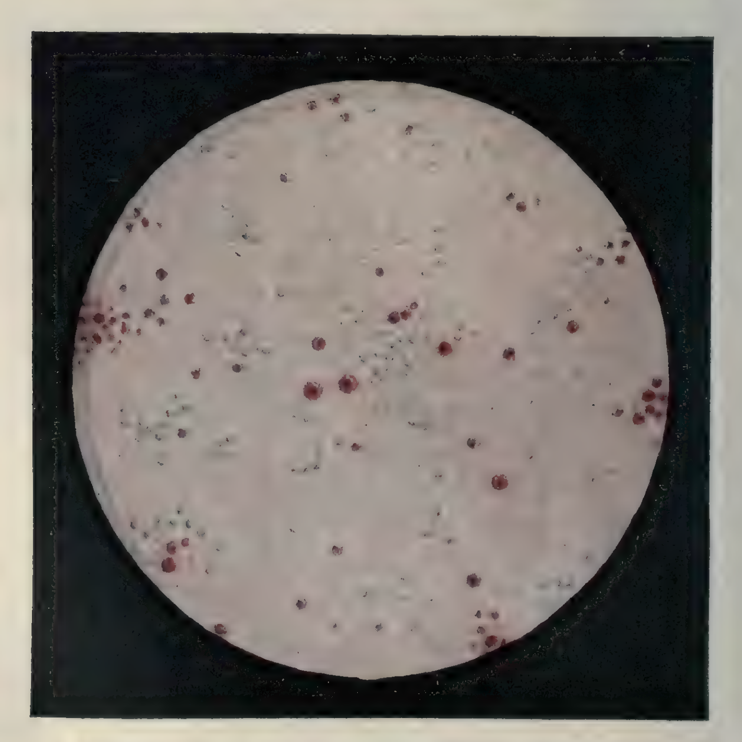


Fig. 3. Endoplatte (Stuhlaussaat von einem Bazillenträger gem. von Weltz).

den Nachteil, daß er ziemlich teuer ist und daß bei künstlichem Lichte die Farbenunterschiede der Kolonien undeutlich werden, Nachteile, den der in folgendem zu besprechende, von Endo angegebene Nährboden nicht besitzt.

Der von Endo angegebene

Fuchsinsulfitmilchzuckernährboden

bedient sich des Fuchsinagars, der (nach Marpmann) durch Zusatz von Natriumsulfit farblos gemacht ist.

Das Fuchsin, im wesentlichen salzsaures Rosanilin, wird durch Reduktionsmittel, wie Natriumsulfit, welche die Säurekomponente des Rosanilins reduzieren, in eine farblose Leukobase verwandelt. Die bei der Zersetzung des Milchzuckers durch Bac. coli. entstehende Milchsäure färbt dann den Nährboden wieder rot, während Typhus- und Paratyphusbakterien farblose Kolonien zeigen. Die Platten müssen frisch bereitet und vor Licht geschützt werden, da sie sich sonst diffus rot färben.

Auf dem Fuchsinsulfitagar wachsen der Typhusbazillus und Verwandte (Paratyphus-, Gärtner-Ruhrbazillen, Bac. faecalis alcaligenes) also farblos, während das Bact. coli nach 24 Stunden tiefrote große und dicke Kolonien mit rotem Hofe bilden (Fig. 3). Auch dieser Nährboden hat sich für die praktische Typhusdiagnose außerordentlich gut bewährt und wird, da er wesentlich billiger sich herstellen und auch bei künstlicher Beleuchtung deutliche Farbenunterschiede erkennen läßt, von vielen Praktikern dem Drigalski-Conradischen Nährboden vorgezogen. Allerdings darf nicht verschwiegen werden, daß sich, wie wir bei der Untersuchung der Fäzes noch sehen werden, beim Endo-Agar der Umstand, daß Colibakterien und andere Säurebildner nicht im Wachstum zurückgehalten werden, oft als ein recht störender Nachteil bemerkbar macht. Auch diffundiert die rote Färbung, welche diese Bakterien erzeugen, sehr leicht in die Umgebung, wodurch die zarten farblosen Typhuskolonien bisweilen verdeckt werden.

Es ist deswegen von W. Gaethgens ein Zusatz von 0,33%igem chemisch reinen Koffein, dessen hemmende Wirkung auf die Begleitbakterien von Roth festgestellt worden war, zu dem Endo-Agar empfohlen worden.

Weiterhin sind von Barsiekow zwei Lösungen angegeben worden:

Eine Lackmus-Nutrose-Milchzuckerlösung (Barsiekow II), 1% Nutrose, 1% Milchzucker, 0,5% NaCl, 10% Lackmustinktur, bereitet wie Lackmusnutroseagar, welche in ihrem bläulichen Farbenton durch den Typhusbazillus und Dysenteriebazillus in 24 Stunden bei 37° C nicht verändert wird, während Bact. coli und die typhusähnlichen Bakterien in dieser Lösung Rotfärbung und eventuell Gerinnung verursachen.

Eine Lackmus-Nutrose-Traubenzuckerlösung (Barsiekow I) (statt Milchzucker 1% Traubenzucker), in welcher auch der Typhusbazillus Säure (Rotfärbung) und nach 24 Stunden bei 37° Gerinnung hervorruft, also zwischen Typhus und Coli kein Unterschied zu bemerken ist. Wie Coli verhalten sich Paratyphus- und Gärtner-Bazillen; der Bac. faecalis alcaligenes erzeugt in beiden Lösungen durch Alkalibildung Blaufärbung.

Der Ruhrbazillus ruft im Gegensatz zum Typhus in der Lackmus-Nutrose-Traubenzuckerlösung nur schwache Säurebildung (Rotfärbung)

und keine Gerinnung hervor. Erst später (nicht in den ersten 24 Stunden) tritt auch Gerinnung auf.

Neutralrotagar (Rothberger).

Eine wichtige, für die Differenzierung der Bakterien verwendbare Eigenschaft ist ihr Vermögen oder Unvermögen, Neutralrot durch Reduktion in charakteristischer Weise zu verändern.

Neutralrotagar (Rothberger, Scheffler) wird durch Zusatz von 0,3 % Traubenzucker und 1 % wässeriger, kalt gesättigter filtrierter Neutralrotlösung (Dr. Grübler, Leipzig) zu 1½—2 % schwach alkalischem Nähragar hergestellt.

Es werden dann Stichkulturen in hochgefüllten Röhrchen angelegt. Besser noch werden in den verflüssigten und auf 40° abgekühlten Neutralrotagar die Typhusbazillen durch Verteilen eingesät. Der Typhusbazillus und ebenso der Bac. faecalis alcaligenes, die Ruhrbazillen und verschiedene typhusähnliche Bazillen lassen die Farbe dieses Nährbodens unverändert. Bact. coli dagegen, sowie die Bazillen der Paratyphus- und Enteritisgruppe und alle coliähnlichen Bakterien rufen in dem Nährboden Entfärbungen, bzw. gelbgrünliche Fluoreszenz und Gasbildung hervor, Veränderungen, die beim Bact. coli am raschesten und intensivsten in die Erscheinung treten. — Die zuletzt besprochenen Nährböden beruhen zum Teil darauf, daß durch die Farbenreaktion ein leichtes Herauserkennen der typhusverdächtigen Keime und Unterscheidung von Bact. coli usw. möglich ist.

Andere Nährböden bezwecken die Anreicherung des Typhusbazillenmaterials durch einseitige Zurückhaltung des Wachstums der gewöhnlichen Darmbakterien. Diese seien in folgendem besprochen.

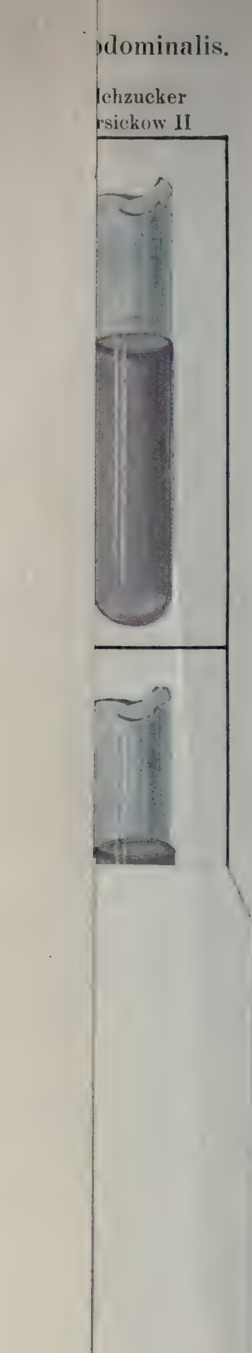
Schon bei der Beschreibung des Nährbodens von Drigalski und Conradi wurde erwähnt, daß dem Nährboden Kristallviolett zugefügt wird, um das Wachstum der Begleitbakterien zu hemmen. Ebenso sahen wir, daß zu dem gleichen Zweck als Zusatz zu dem Endo-Agar-Koffein empfohlen wurde. Außer dem Kristallviolett und dem Koffein sind noch eine Reihe anderer Substanzen mit mehr oder weniger Erfolg angewendet worden. Von ihnen hat sich das Malachitgrün (Löffler) am besten bewährt, das in vielfachen Modifikationen zur praktischen Anwendung kam; es wird jetzt hauptsächlich in der von Lentz und Tietz vorgeschlagenen Modifikation ziemlich allgemein zur Anreicherung der Typhusbazillen in einer Art Vorkultur benutzt.

Löffler stellte fest, daß auf Agar, dem er bestimmte Mengen Malachitgrün (er benutzte das viel Dextrin enthaltende Malachitgrün Nr. 120) zugesetzt hatte, die meisten Coliarten im Wachstum zurückgehalten wurden, während der Typhusbazillus gutes Wachstum zeigte.

Der Malachitgrünagar ist jeweils vor seiner Verwendung frisch zu bereiten, und zwar erfolgt der Malachitgrünzusatz nach genauer Alkalinitätsbestimmung des Nährbodens. Die günstigste Alkalinität beträgt 10—12 ccm $^1/_{10}$ NKOH unterhalb vom Phenolphtaleinpunkt. — Die Malachitgrünlösung wird hergestellt mit kristallisiertem Chlorzinkdoppelsatz der Höchster Farbwerke alkoholisch in 0,5 % Konzentration. Die Malachitgrünlösung sowie die fertiggestellten Platten sind stark lichtempfindlich.

Bei der praktischen Verwendung dieses Nährbodens zeigte es sich aber, daß außer den Typhusbazillen auch noch die sogenannten Alkali-




ɔdominalis.
lchzucker
rsickow II

Verhalten der Typhus-, Paratyphus- und Ruhrbazillen auf den verschiedenen Nährböden (s. auch Tafel S. 542/43):

	Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Ruhr	Coli
Agar	klar, farblos, zart durchsichtig,				dick, weißl.
Endo-Agar .	tautropfenartig, farblos, durchsichtig				dick, fuchsinrot
Malachitgrün-agar	zart	sehr üppig	sehr üppig Entfärbung des Grüns (Gelbfärbung)	kein Wachstum	schlechtes Wachstum
Conradi-Drigalski-Agar	durchsichtig zart	blau	blau	zart, durchsichtig blau	undurchsichtig
Traubenzucker-bouillon . .	kein Gas	sehr wenig Gas	Gas	kein Gas	viel Gas
Milchzucker-bouillon . .	kein Gas	kein Gas	kein Gas	kein Gas	kein Gas
Lackmusmolke .	rot, klar	rotviolett	erst rot, dann blau (Häutchenbildung)	rot, klar	rot, trübe
Kartoffel . . .	unsichtbar	unsichtbar	gelbbraun	unsichtbar	graugelb, üppig
Milch	unverändert	unverändert	anfangs unverändert, dann Peptonisierung	unverändert	Gerinnung
Neutralrotagar .	unverändert, kein Gas	Fluoreszenz und Gasbildung schwächer wie bei Paratyphus B	Fluoreszenz, Gasbildung	unverändert	Fluoreszenz und Gasbildung
Barsiekow I (Traubenzucker)	Rötung, Gerinnung	Rötung, Gerinnung	Rötung, Gerinnung, Gasbildung	Rötung, (Kruse) Rötung, Gerinnung (Flexner) Y	Rötung, Gerinnung, Gasbildung
Barsiekow II (Milchzucker)	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert	Rötung, Gerinnung, Gasbildung
Beweglichkeit .	lebhaft	sehr lebhaft	sehr lebhaft	unbeweglich	schwach beweglich

Die weiteren zahlreichen Nährböden zur Differentialdiagnose sind nicht für die Praxis erforderlich.

bildner (auf Lackmusmilchzuckeragar alkalibildende, daher blauwachsende Bakterienarten) gedeihen, die in der Kultur denen des Typhusbazillus außerordentlich ähnlich sehen, wodurch das Auffinden der Typhuskolonien auf der Grünplatte sehr erschwert wird. Die auf diesem Nährboden gewachsenen Typhusbazillen waren auch vielfach schwer agglutinabel, was bei der Diagnose störend wirkte.

In der Absicht, den Malachitgrünnährboden für die praktische Fäzesuntersuchung noch brauchbarer zu machen, hat Löffler einen Nährboden angegeben, dem er außer Malachitgrün noch „Safranin rein (Dr. Grübler)" und „Reinblau doppelt konzentriert (Höchst)" zusetzt.

Die Typhuskolonien sind auf diesem Nährboden blau, durchscheinend zart, flach, pyramidal, mit unebener Oberfläche und besitzen einen charakteristischen Metallglanz. Sie lassen sich deshalb leicht und sicher mit bloßem Auge von den dicken, saftigen, rundlichen, roten bis rötlichen Colikolonien unterscheiden. Der Paratyphusbazillus Typus B wächst ganz ähnlich wie Typhus, Paratyphus A rund, glashell, durchsichtig, bläulich, ohne Metallglanz. Die Bakterien der Enteritis-Gärtner-Gruppe wachsen ähnlich wie Coli in runden saftigen Kolonien.

Die Typhuskolonien sind leicht zu erkennen, auch wird das Bact. coli im Wachstum zurückgehalten. Doch wird es allgemein als Nachteil empfunden, daß auf ihm die Typhusbazillen recht langsam wachsen, so daß die Platten frühestens erst nach 48 Stunden untersucht werden können. Auch ist die Herstellung nicht ganz einfach.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Tatsachen haben Lentz und Tietz die Löfflersche **Malachitgrünplatte** nur als Vorkultur benutzt. Die nach 24 Stunden gewachsenen Bakterienrasen werden mit 10 ccm NaCl oder Bouillon übergossen. Nach einiger Zeit werden eine oder mehrere Ösen auf zwei v. Drigalski-Conradi- oder Endo-Platten ausgestrichen (s. u. praktische Methoden). In 25% der Fälle konnten sie den Nachweis der Typhusbazillen noch erbrnigen, der bei gewöhnlicher Methode versagt hatte.

Nach den guten Ergebnissen, welche mit Malachitgrün erzielt wurden, sind auch noch viele andere Farbstoffe geprüft, so das Brillantgrün in Verbindung mit Pikrinsäure (Conradi usw.), und das Chinagrün. Auf diese Spezialmethoden kann hier nicht näher eingegangen werden.

Es muß noch erwähnt werden, daß in neuerer Zeit die Herstellung der Nährböden für die Laboratorien, besonders für den Feldgebrauch, wesentlich erleichtert ist.

Es gibt Trockennährböden, die von der Firma Bram, Leipzig (nach den Angaben von Dörr), hergestellt werden, sowie die Ragit-Nährböden nach Marx, die als Ragit-Agar und Bouillon aus Maggis gekörnter Fleischbrühe als Ausgangsmaterial hergestellt, von der Firma E. Merck, Darmstadt, geliefert werden: sie haben sich gut bewährt. Zweckmäßig erwiesen sich besonders auch die für den Feldgebrauch in Büchsen konservierten Nährböden, welche die Firma Ungemach A.-G., Straßburg-Schiltigheim, gebrauchsfertig nach den Angaben von Uhlenhuth und Messerschmidt herstellt. (Deutsche med. Wochenschr. 1915, Nr. 10.)

Ferner sei auch das Regenerierungsverfahren für gebrauchte Agar-Nährböden, besonders auch für die gefärbten Differenzierungsnährböden nach Kuhn und Jost u. a. erwähnt. Mit Hilfe dieses Verfahrens können die Nährbödenreste beliebig oft erneuert werden. Es beruht auf dem Prinzip, die Anilinfarbstoffe in die entsprechende Base überzuführen, diese durch ein Oxydationsmittel in alkalischer Lösung zu oxydieren und das farblose Oxydationsprodukt mit Hilfe von Eponit oder Tierkohle aus dem Nährboden zu entfernen.

Nach den bisherigen Erfahrungen, die mit den regenerierten Nährböden im Straßburger hygienischen Institut und anderwärts gemacht wurden, haben sich Unterschiede gegenüber frischem Nährmaterial bezüglich des Wachstums und der Agglutinierbarkeit der Kolonien kaum ergeben.

Das regenerierte Nährmaterial ist etwas dunkler gefärbt als der frische Nährboden. Will man die Farbe des letzteren erreichen, so empfiehlt es sich, 2 Liter regenerierten Agar mit 1 Liter frischem Agar zu vermischen.

Resistenz der Typhusbazillen.

Die Typhusbazillen sind verhältnismäßig widerstandsfähig.

Gegen Eintrocknen sind die Typhusbazillen, wenn sie nicht dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt werden, ziemlich widerstandsfähig und bleiben unter Umständen einige Wochen am Leben. Bei einem gewissen Grade von Feuchtigkeit ist die Lebensfähigkeit des Typhusbazillus außerhalb des Körpers noch länger. In feuchter, nicht sterilisierter Gartenerde konnten sie noch nach 3 Monaten nachgewiesen werden (Pfuhl). In natürlichen Exkreten (Kot, Urin), eiweißhaltigen Medien findet die Abtötung erst nach Wochen statt. In luftdicht verschlossenen Reinkulturen hält sich der Bazillus jahrelang. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Lebensdauer in der Außenwelt ziemlich beträchtlich ist. Im Abortgrubeninhalt fand sie Brückner noch nach 40 Tagen, Fürbringer nach 85 Tagen. Von anderen Autoren sind sie 6—8—12 Wochen darin nachgewiesen. E. Levy und Kayser konnten noch nach 5½ Wintermonaten Typhusbazillen aus Stuhlgang züchten, der aus einer Abortgrube zum Düngen in einen Garten verbracht war. In einer in einem Schweinekadaver beerdigten Typhusmilz fand Lösener Typhusbazillen bis zum 96. Tage. In reinem Wasser geht der Typhusbazillus in kurzer Zeit (in 5—10 Tagen bis 3 Wochen) zugrunde. In unreinem Wasser (Tümpel, Teiche, Brunnenschlamm) hält er sich längere Zeit (2—3 Monate). In dem Schlamm eines blinden Wasserstranges konnten die Bazillen mehrere Monate lang nachgewiesen werden (Tavel). In Eis beträgt die Lebensfähigkeit in der Regel mehrere Monate (Tavel). Überhaupt ist die Widerstandsfähigkeit gegen Kälte groß. Bei Frosttemperatur halten sich Bazillen monatelang. Auch gegen hohe Temperaturen ist der Typhusbazillus ziemlich resistent. In Kulturaufschwemmungen geht er bei 1stündiger Erhitzung auf 60° und bei 2stündiger Erhitzung auf 55° C zugrunde. In der Milch, besonders in gekochter, findet unter günstigen Bedingungen sogar eine Vermehrung statt, doch gehen sie allmählich unter der Säurebildung der Milch zugrunde. In der Süßrahmbutter halten sie sich einige Zeit (Gaffky). In der Buttermilch sterben sie nach 1—3 Tagen infolge von Säurebildung ab. Auf Käse, der aus typhusbazillenhaltiger Milch bereitet war, ließen sich die Typhuskeime bis zum 12. Tage nachweisen; auf Käse aus spontan geronnener Milch bis zum 4. Tage (Lemke). Auf Fleisch (Rind, Kalb, Hammel, Schwein) konnten sie bei Aufbewahrung im Eisschrank noch nach 50 Tagen nachgewiesen werden (Hirschbruch), nachdem das Fleisch in Fäulnis übergegangen war. Nach den Untersuchungen im Straßburger hygienischen Institut*) (Bindseil) ergibt sich bezüglich der Haltbarkeit der Typhusbazillen an Nahrungsmitteln und Kolonialwaren folgendes:

„1. Bei Yoghurtbereitung aus infizierter Rohmilch gehen die Typhusbazillen innerhalb 24 Stunden zugrunde.

2. An ausgereiftem Käse beträgt die Lebensdauer der Typhusbazillen durchschnittlich 10—14 Tage.

*) Zeitschr. f. Hygiene, Bd. LXXXIV.

3. Alle Fettarten, Butter, Margarine sind geeignet, unter Umständen bei Infizierung Typhus zu verschlepppen.

4. An Obst und Rohgemüse halten sich Typhusbazillen so lange, bis diese Waren für den menschlichen Genuß als völlig verdorben zu bezeichnen sind. Obst und Rohgemüse sind ein Hauptvehikel zur Typhusverschleppung.

5. An rohem Rindfleische halten sich Typhuskeime bis zu 12 Tagen. An Speck 80—85 Tage.

6. Olivenöl kommt für Typhusverschleppung nur wenig in Betracht. Typhusbazillen halten sich im Olivenöl nur bis zu 4 Tagen.

7. Reiner Essig, Wein und Branntwein sind gegenüber Typhusbazillen bakterizid. In Essigverdünnungen halten sich Typhusbazillen lange, so daß eine Desinfektion verseuchten Gemüses bei den in der Küche üblichen Essigverdünnungen in praktisch brauchbarer Weise nicht stattfindet.

8. Alle sauren Kolonialwaren (sauer eingelegte Früchte, Fische, saure Saucen) sind für die Typhusverbreitung wenig gefährlich. Dagegen kann eine Typhusverschleppung durch andere Kolonialwaren, insbesondere Zucker, Schokolade, Bonbons und salzhaltige Fischkonserven erfolgen.

9. Im Bier halten sich Typhusbazillen nur wenige Tage (2—4 Tage).

10. An Zigarren halten sich Typhusbazillen bis zu 4 Wochen lebensfähig, am Kautabak sind sie nach 4—6 Tagen abgestorben.

11. Eine Infektion mit Typhusbazillen ist auch bei Wein und Branntwein nur beim Einschenken möglich."

5 %ige Sodalösung tötet den Typhusbazillus in 15 Minuten ab bei 20—22°, 2 %ige Sodalösung in 30 Minuten bei 35°, 1‰ige Sublimatlösung und 5 %ige Karbollösung in einer halben Stunde, 60 %iger Alkohol, Brennspiritus und Kölnisches Wasser töten Typhusbazillen an infizierten Händen nach einer Viertelminute (E. Levy, Gaethgens), 1- und 2 %ige Antiformin-, 2 %ige Lysoform- und 10 %ige Wasserstoffsuperoxydlösung bewirken erst nach 2 Minuten Verminderung des Keimgehalts.

Verhalten der Typhusbazillen zum Körper.

a) Eintrittspforten.

Der Typhus ist nicht eine ausschließliche Darmerkrankung, wie z. B. die Cholera, sondern eine Bakteriämie, wenn auch die Eingangspforte und Hauptlokalisation der Krankheit im Verdauungstraktus zu finden ist. Hier ist es speziell der ganze lymphatische Apparat des Darmes, von dem aus die per os aufgenommenen Typhusbazillen sich ansiedeln und sich während der Inkubation zunächst stark vermehren. Von dem lymphatischen Gewebe aus erfolgt die Einwanderung der Bazillen in die Mesenterialdrüsen und von da aus in das Blut. Durch letzteres werden sie in alle Organe, besonders Leber, Gallenblase, Milz, Knochenmark, Nieren, Haut usw. verschleppt. In der 1. Krankheitswoche können sie fast regelmäßig, wenn auch nicht immer sehr zahlreich, im Blute nachgewiesen werden; dann verschwinden sie aber meist wieder aus der Blutbahn. Bei ungünstig verlaufenden Fällen halten sie sich eventuell bis zum Tode in der Blutbahn. Eine nennenswerte Vermehrung der Bazillen findet im Blute selbst nicht statt, wohl aber in allen lymphatischen Geweben und Organen, d. h. außer in den Lymphfollikeln des Darmtraktus noch in der Milz, im Knochenmark, in den Mesenterialdrüsen und Körperlymphdrüsen, wo große Bazillennester entstehen, von denen aus neue Einbrüche in das Blut und neue Verschleppungen stattfinden. Von der Gallenblase aus — dem Hauptansiedelungsort — findet mit der Galle in der Regel eine schubweise Einschwemmung der Erreger in den Darm statt. Dann erst sind die

Bazillen in großer Menge im Stuhl nachweisbar. Ebenso werden dann von den Darmgeschwüren Typhusbazillen ausgeschieden.

b) Disposition.

Was die Empfänglichkeit für den Abdominaltyphus anlangt, so tritt kein deutlicher Unterschied der Geschlechter zutage. Wohl aber scheint das jugendliche Lebensalter von 15—30 Jahren am häufigsten von der Krankheit betroffen zu sein. Der Typhus befällt in ihm mit besonderer Vorliebe junge kräftige Personen von 20—25 Jahren. Nach den im Südwesten des Reiches gemachten Erfahrungen waren unter 8968 Gesamterkrankungen 2753 Kinder bis zum 15. Lebensjahre = 30,7%. Nach dem Altersaufbau sollten sie mit 35% beteiligt sein. Weit weniger wird das hohe Alter (über 60) betroffen. Es fragt sich aber, ob hier nicht eine erworbene Immunität eine Rolle spielt. Bei Kindern verläuft der Typhus in der Regel leichter als bei Erwachsenen.

Schwächung der Widerstandskraft des Körpers, Überarbeitung, Magen-Darmstörungen, Not und Elend, überstandene Krankheiten, Wochenbett begünstigen die Entstehung des Typhus.

c) Inkubation.

Die Dauer der Inkubationszeit ist wohl verschieden, auch ist es schwierig, den genauen Zeitpunkt der Infektion festzustellen. In der Regel beträgt sie ca. 13—16 Tage. Nach den Beobachtungen der Typhusstationen kann sie ausnahmsweise zwischen 6 und 45 Tagen schwanken (Engel, Klinger, Fornet, Conradi).

d) Krankheitsbild.

Meist zeigen die Patienten in der Inkubation schon prodromale Erscheinungen, wie Appetitlosigkeit, Mattigkeit, Kopfschmerz, Muskel- und Gliederschmerzen, unruhigen Schlaf.

In der 1. Woche kommt es in der Regel zu einem staffelförmigen Ansteigen der Temperatur bis zu 40° und mehr. Gleichzeitig nehmen die Kopfschmerzen und das Krankheitsgefühl zu; es stellt sich Meteorismus und ein palpabler Milztumor ein. Gewöhnlich besteht um diese Zeit noch Obstipation.

Die 2. Woche ist charakterisiert durch eine Febris continua remittens, Meteorismus, Ileocöcalgurren und oft diffuse Bronchitis. Etwa in der Mitte der 2. Woche treten auf der Bauch- und Brusthaut kleine rote Fleckchen, die sogenannten Roseolen, auf, und um dieselbe Zeit stellen sich auch Durchfälle ein: täglich zwei bis vier wässerige, erbsenbreiartige Stühle, welche Typhusbazillen enthalten. Der Puls ist im Verhältnis zur Höhe des Fiebers nur wenig beschleunigt und oft dikrot.

In der 3. Woche zeigt das Fieber tiefe Morgenremissionen. Um diese Zeit beginnt die Gefahr der Darmblutungen und der Perforationsperitonitis. Die Benommenheit besteht fort und kann sich zu Somnolenz und Sopor steigern. Nicht selten kommt es zu lobulären Pneumonien; auch besteht große Neigung zu Dekubitus. Überlebt der Patient die 3. Woche, so fällt in der 4. Woche in der Regel die Temperatur lytisch ab; die Benommenheit verschwindet allmählich und alle Erscheinungen gehen langsam wieder zurück. Nicht ganz selten kommt es zu Nachfieber, bisweilen zu Rezidiven. Über Mortalität s. unten.

Neben dem eben geschilderten „schematischen Typhus" beobachtet man alle möglichen Abweichungen vom typischen Bilde: Typhus, der länger als 4 Wochen dauert und Typhus, der in wenigen Tagen vorübergeht (Typhus levissimus, Typhus ambulatorius). Besonders unter dem Einfluß der Typhusschutzimpfung (s. u.) beobachtet man im allgemeinen sehr leicht verlaufende Typhusfälle, die vielfach kaum als solche zu diagnostizieren sind, da auch die bakteriologische Untersuchung, besonders die Züchtung der Bazillen aus dem Blut häufig im Stiche läßt und die Widalsche Reaktion bei Geimpften positiv ausfällt.

e) Pathologisch-anatomischer Befund.

Der Verlauf der Typhusinfektion findet seinen Ausdruck in ganz charakteristischen, anatomischen Veränderungen, welche hauptsächlich



Fig. 4. Typhusgeschwüre im Darm gem. von Weltz.

den Dünn- und Dickdarm betreffen. Die Ausbildung und Entwicklung dieser anatomischen Veränderungen steht in enger Beziehung zu den einzelnen Stadien der Krankheit. In der 1. Krankheitswoche weist der gesamte lymphatische Apparat des Darmtraktus, besonders im Ileum und unteren Teil des Jejunums, eine Hyperämie auf, an die sich bald eine Infiltration, eine markige Schwellung sowohl der Solitärfollikel, wie der Peyerschen Haufen anschließt, so daß diese beetartig das Niveau des übrigen Darmes überragen. Es tritt dann meist in der 2. Woche eine Nekrose der infiltrierten Lymphfollikel, in selteneren Fällen eine einfache Rückbildung ein. In der 3. Woche kommt es zur

Abstoßung der gebildeten Schorfe und Entstehung der Typhusgeschwüre (s. Fig. 4), die im Dünndarm, entsprechend der Form und Lage der Peyerschen Haufen, eine meist ovale, mit dem Längsdurchmesser in der Richtung der Längsachse des Darmes liegende Gestalt haben. In dieses Stadium der Geschwürsbildung fallen die für das Leben der Kranken so gefährlichen Darmblutungen, welche aus den bei der Abstoßung der Schorfe arrodierten Gefäßen erfolgen. Die Heilung der Geschwüre beginnt in der 4. Woche und zieht sich mitunter noch lange, bis in die 5. und 6. Woche, hin. Schließlich bleiben als einzige Merkmale der überstandenen Krankheit noch bräunlich bis schwarz pigmentierte Narben zurück. Diese pathologisch-anatomischen Veränderungen des Dünn- und Dickdarmes sind gewöhnlich im unteren Ende des Ileums unmittelbar oberhalb der Ileocöcalklappe am stärksten ausgeprägt. Alle übrigen Abschnitte des Darmtraktus zeigen in der Regel nur die Erscheinungen eines Katarrhs; man findet Rötung und Schwellung (eventuell auch Belag) der Zunge, der Tonsillen, des Magens und des Duodenums.

f) Fundorte der Typhusbazillen im Körper vor, während und nach der Erkrankung.

Bereits während des Inkubationsstadiums können die Fäzes Typhusbazillen beherbergen. Conradi fand sie in einem Falle 11 Tage, Prigge am 18, 19. und 20. Tage vor Einsetzen der klinischen Erscheinungen. Jedoch sind das seltene Fälle. Entsprechend dem Infektionsmodus sind die Bazillen in Darmentleerungen, durchschnittlich am häufigsten und in größerer Zahl erst in der 2.—3. Woche anzutreffen. Dagegen finden sie sich in und unter der Darmschleimhaut, in den geschwollenen Follikeln und Plaques und in den Mesenterialdrüsen schon in der 1. Woche.

Am reichlichsten treten sie im Dünndarm, sehr reichlich im oberen, in mäßiger Menge im unteren Dünndarm auf. Unterhalb des Blinddarms fehlen sie oder sind nur spärlich vorhanden (Jürgens, v. Drigalski). In der 1.—2. Woche fand man sie in über 50%. in der 3. Woche in über 75% der Fälle im Darminhalt (Gaethgens und Brückner usw.). Dann nimmt die Zahl der positiven Stuhlbefunde wieder schnell ab. Von der 2. Krankheitswoche an handelt es sich, wie gesagt, bei den mit den dünnbreiigen Fäzes entleerten Bazillen nicht etwa um die per os bei der Infektion aufgenommenen und dann im Darm zur Vermehrung gelangten Erreger, sondern um Bazillen, die aus dem Darm in die Körpergewebe (Blut, Milz, Leber, Galle, Knochenmark, Lymphdrüsen usw.) gelangt sind, sich dort vermehrt haben und dann erst wieder in den Darm ausgeschieden worden sind. Sie können natürlich auch beim geschwürigen Zerfall der infiltrierten Lymphfollikel und Plaques dem Darminhalt beigemischt werden. In der Regel und am zahlreichsten gelangen sie aber mit der Galle, die regelmäßig und reichlich Bazillen enthält, in das Darmrohr. Durch diese Ausscheidung der Bazillen in und mit der Galle erklärt sich ihre merkwürdige Verteilung in den verschiedenen Abschnitten des Darmes und das massenhafte Vorkommen gerade im Duodenum.

Schon in der 1. Krankheitswoche sind die Bazillen nach den Untersuchungen von Kayser, Brion u. a. fast in ca. 100% im zirkulierenden Blute nachweisbar. In der 2. Woche hat man sie in 58%, in der 3.—5. Woche in 40% der Fälle, und zwar meist in Rein-

kultur gefunden; ausnahmsweise sind sie im Blut der Rekonvaleszenten nachgewiesen. Mit dem Blute werden sie in alle Organe verschleppt. Man hat sie in der Haut, der Muskulatur des Herzens, im Uterus, in den Lungen, Nieren, in der Milz und anderen Organen nachgewiesen. Sie gelangen in die Organgewebe, indem sie aus den Blutkapillaren austreten und sich vermehrend kleine Infiltrations- und Nekroseherde bilden. In Schnittpräparaten findet man sie dann, in Nestern liegend; besonders in der Milz findet man reichliche Typhusbazillennester. Die Roseolen stellen metastatische Typhusherde in der Haut dar; die Bazillen liegen nicht in den Blutkapillaren der Roseolaflecke, sondern in ihrer Umgebung, nicht im Blute der Roseolen, sondern im Gewebssaft (Neufeld). Die Roseola, die lokale Hyperämie, wird durch den Entzündungsreiz der im Hautgewebe liegenden Bazillen bedingt. Mit dem Blut gelangen die Bazillen auch in die Leber und von da in die Gallenblase. Man trifft sie dort fast regelmäßig und in allen Stadien der Krankheit, wie Forster und Kayser gezeigt haben. Es handelt sich dabei sicher um eine Ausscheidung der Bazillen aus dem Blut in die Gallenblase (durch Vermittlung der Leber) und nicht um ein Heraufwandern der Bazillen aus dem Darm, denn die Autoren konnten, ebenso wie Dörr, experimentell zeigen, daß bei Kaninchen intravenös eingespritzte Bazillen sehr schnell und regelmäßig in der Galle zu finden sind. Auch nimmt, wie gesagt, die Zahl der Typhusbazillen in den unteren Darmabschnitten ab, während sie im Duodenum regelmäßig in großen Massen nachgewiesen werden können. Der Übertritt der Typhusbazillen in die Galle und die lange Haltbarkeit der Bazillen in der Gallenblase ist — wie wir später sehen werden — für die Epidemiologie des Typhus von größter Bedeutung.

Die Bazillen sind, wenn auch nicht sehr häufig, im späteren Stadium der Erkrankung auch im Urin zu finden. Über das zeitliche Auftreten der Typhusbazillen im Harn sind wir noch nicht so genau unterrichtet, wie über den Zeitpunkt des Erscheinens der Bazillen in den Fäzes. Man weiß nur, daß in seltenen Fällen schon in den ersten 8 Tagen, meist erst in späteren Stadien der Erkrankung, nach der 2. Woche, große Mengen von Bazillen durch den Harn ausgeschieden werden können. Petruschky fand in 1 ccm bis zu 180 Millionen Typhusbazillen. Die Entleerung erfolgt auch hier schubweise. Die Typhusbakteriurie soll in einem Drittel bis ein Viertel aller Fälle auftreten, nach anderen Autoren seltener. Gewöhnlich geht diese Ausscheidung ohne irgendwelche krankhaften Erscheinungen vor sich; gelegentlich zeigen sich allerdings die objektiven Merkmale einer Zystitis und Nephritis, nämlich Albuminurien, Epithelien, Zylinder, Leukozyten. Die Reaktion des meist stark trüben Urins ist dabei in der Regel sauer. In anderen Fällen ist der Harn vollkommen klar und kann trotzdem Typhusbazillen enthalten. Man kann sich die Entstehung einer Typhusbakteriurie durch die Bildung metastatischer Abszesse in den Nieren (resp. Nierenbecken) mit Durchbruch und Entleerung in die ableitenden Harnwege erklären.

Wenn es im Verlaufe des Typhus zu Pneumonien und Bronchitiden kommt, so findet man in dem entleerten Auswurf bisweilen Typhusbazillen. Im Munde und auf den Tonsillen von Typhus-

kranken können Typhusbazillen vorkommen, doch scheint das sehr selten und hauptsächlich bei Ulzerationsprozessen der Fall zu sein.

Nach Drigalski sind sie auch ziemlich regelmäßig und zahlreich auf der Oberfläche der stark saueren Magenschleimhaut und der Speiseröhre zu finden, so daß sie eventuell im Erbrochenen nachzuweisen sind (Prigge, Mayer, Niepraschk). In der Frauenmilch wurden sie stets vermißt. Mehrfach sind Typhusbazillen auch in Furunkeln gefunden worden. Auch in den im Anschluß an Typhus auftretenden Pleuraergüssen und Eiterungen sind die Bazillen von mehreren Seiten einwandfrei nachgewiesen worden. Der Typhusbazillus spielt als Erreger metastatischer Eiterungen, die oft sehr lange nach einem überstandenen Typhus in allen Organen auftreten können, eine beträchtliche Rolle. Solche posttyphöse Entzündungen und Eiterungen werden besonders im Knochenmark, im Periost, im Hoden und Nebenhoden, im Mittelohr, in den Ovarien, in den Meningen, in der Schilddrüse, in der Muskulatur, Gallenblase und der Subkutis beobachtet.

Nachweis der Typhusbazillen.

Die besten Aussichten für den Nachweis der Typhusbazillen bietet im Frühstadium des Typhus die Untersuchung des zirkulierenden Blutes (s. oben). Die Züchtung der Typhusbazillen aus dem Blute ist ein fast nie versagendes Mittel bei frischen Typhuserkrankungen.

Auf der Höhe der Erkrankung, in der 2., 3. und eventuell 4. Woche, sind die Bazillen in den Entleerungen in großer Zahl vorhanden und ihr Nachweis in den Fäzes gelingt in dieser Zeit in einem hohen Prozentsatz der Fälle (s. oben).

Von der zweiten Hälfte der Erkrankung ab kommt auch der Nachweis der Bazillen im Urin praktisch in Betracht. Bisweilen wird versucht, die Erreger in den Roseolen nachzuweisen; der Nachweis in der Milz und in Pleuraergüssen (durch Punktion), im Sputum oder in Eiterungen kommt nur ausnahmsweise in Betracht.

1. Nachweis im Blut.

Man entnimmt 10—20 ccm Blut aus der Vena mediana mittels Spritze unter aseptischen Kautelen und sät 10 Tropfen in je 20 ccm Bouillon.

Es empfiehlt sich, das entnommene Blut in möglichst großen Mengen Bouillon zu verteilen, um Gerinnung zu verhindern und um die bakterizide Wirkung des extravaskulären Serums möglichst abzuschwächen. Aus der Bouillonkultur, welche eine Anreicherung der Bazillen ermöglicht, werden nach 12—24stündiger Bebrütung bei 37° C Ausstriche auf Drigalski-Conradi- oder Endo-Nährboden gemacht. Die weitere Identifizierung der Bazillen erfolgt in der unten angegebenen Weise (s. S. 567).

Oder man impft in ca. 6 ccm bei 45° flüssigen Agar 2 ccm des frisch entnommenen Blutes und gießt zu Platten aus. Nach 24 bis 48 Stunden sind dann die Kulturen gewachsen. Die Typhuskolonien erscheinen schwarzgrün. Die direkte Plattenaussaat des Blutes in Agar ist vorzuziehen, denn sie gestattet einen Einblick in die Zahl der im Blut kreisenden Keime. Die Identifizierung der auf der Platte gewachsenen Keime geschieht ebenfalls in der oben besprochenen Weise.

Einen großen Fortschritt bedeutet die Methode der Gallenanreicherung, die wir Conradi und Kayser verdanken. Sie zeigten, daß die Rindergalle nach Vermischung mit dem Blute der Kranken auf die in diesem vorhandenen Typhusbazillen eine wachstumsfördernde Wirkung ausübt. Sie beruht darauf, daß die Galle die Blutgerinnung verhindert, das Blut auflöst und die bakteriziden Eigenschaften des Blutserums aufhebt. Ein Zusatz von 10 % Pepton und 10 % Glyzerin scheint diese anreichernde Wirkung zu befördern.

Kayser empfiehlt die sterilisierte Rindergalle ohne diese Zusätze und fand auch sie für die Züchtung der Typhusbazillen besonders brauchbar. Nach Kayser werden 2,5 ccm Blut in 5 ccm sterilisierter Rindergalle verimpft.

Nach 12-, dann eventuell nach 24—48stündiger und 3tägiger Bebrütung (Kayser) legt man in der gewöhnlichen Weise Drigalski-Conradi- und Endo-Platten an. Mit der Gallenmethode gelingt es, in der ersten Krankheitswoche fast regelmäßig, die Typhusdiagnose zu stellen.

Aber auch mit geringeren Mengen Blut aus der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen, besonders auch mit dem bei der Blutentnahme für die Widalsche Reaktion sich ergebenden Blutgerinnsel, lassen sich oft positive Resultate erzielen, wenn man nach vorheriger Gallenanreicherung Plattenaussaat macht (Fornet, Conradi). Conradi konnte von Blutgerinnseln aus nur 0,05—0,2 ccm Blut nach der Gallenanreicherung durch Übertragung von 0,1—1 ccm auf die Platten von 56 in 24 Fällen Typhus- (bzw. Paratyphus-)bazillen nachweisen. Größere Blutgerinnsel geben noch bessere Resultate. Es ist daher zu verlangen, daß bei Einsendung von Blut zur Serumreaktion das Gerinnsel stets in dieser Weise weiter verarbeitet wird, zumal, wenn man nicht in der Lage ist, aus frischem Blut eine Kultur anzusetzen. Man hält sich Reagenzröhrchen vorrätig, die 5 ccm Rindergalle mit 10 % Pepton und 10 % Glyzerin (2 Stunden in strömendem Dampf sterilisiert) enthalten. Gebrauchsfertige Typhusgalleröhrchen können von der Firma E. Merck in Darmstadt und F. u. M. Lautenschläger in Berlin bezogen werden. Empfohlen wird auch (zur Lösung des Blutkuchens) der Zusatz einiger Tropfen einer Lösung von 2,0 Trypsin sicc. Grübler in 10 ccm Glyzerin pur. steril., die 8 Tage im Brutschrank bei 37°, dann 8—12 Wochen im Eisschrank gestanden hat (Kirstein). Da die Galle, wie erwähnt, die Blutgerinnung hindert, eignet sich die Blutgallenmischung direkt auch für den Versand an ein bakteriologisches Laboratorium (s. unten S. 563).

2. Nachweis in den Roseolen.

Die Untersuchung der Roseolen erfolgt in ähnlicher Weise wie die des Blutes. Man reinigt die Haut der betreffenden Stelle mit Alkohol und Äther und macht unter möglichster Vermeidung einer Blutung eine ganz leichte Inzision in die Roseolen (am besten gleich drei bis fünf) und verimpft dann den ausgepreßten oder ausgekratzten Gewebssaft, um die bakterizide Kraft des Blutes auszuschalten, möglichst schnell in flüssigen Nährboden, in Bouillon oder besser noch in Galleröhrchen (Conradi). Man erhält auf diese Weise häufig eine Reinkultur von Typhusbazillen (Neufeld u. a.). In den frischen Roseolen kann man in 80 bis 90% der Fälle positive Bazillenbefunde erhalten.

Die Methode, die besonders von Neufeld empfohlen wurde, ist heute durch die kulturelle Untersuchung des Blutes verdrängt, da letztere schon in der 1. Woche in der Regel positiv ausfällt, während die Roseolen erst Ende der 1. oder Anfang der 2. Woche auftreten. Für die praktische Typhusdiagnose kommt sie daher kaum noch in Betracht.

3. Nachweis in den Fäzes.

Ein ideales Verfahren zum Nachweis von Typhusbazillen in den Fäzes, wie wir es bei der Cholera in dem Peptonwasserverfahren und auch zum Teil in dem Dieudonnéschen Blutalkalinährboden besitzen, haben wir beim Typhus zur Zeit noch nicht. Die bekannten Spezialnährböden sind bereits oben beschrieben. Sie bewirken eine Zurückdrängung der zahlreichen Begleitbakterien und suchen den Typhusbazillen das Wachstum und uns damit ihre Erkennung zu erleichtern; andererseits sollen Farbenreaktionen den leichten Nachweis der Typhusbazillen ermöglichen.

Um die bakteriologische Diagnose in der Praxis stellen zu können, empfahlen Lentz und Tietz, jeden Stuhl gleichzeitig in einer Plattenserie auf einer Malachitgrünplatte (Löffler) und zwei Drigalski-Conradi- resp. Endo-Platten auszustreichen; finden sich dann schon auf den blauen oder Endo-Platten Typhuskolonien, so erübrigt sich damit eine Untersuchung der Malachitgrünplatte. Sind jedoch auf dieser keine Typhuskolonien zu finden, so werden die Grünplatten abgeschwemmt und es wird auf diese Weise häufig noch nach weiteren 24 Stunden ein positives Resultat erzielt. Mit Hilfe dieses Verfahrens konnten Lentz und Tietz die Typhusbazillen bei 90,6 % der von ihnen untersuchten Typhuskranken nachweisen, während ihnen der Nachweis nur mit der v. Drigalski-Conradi-Platte bei 62,5 % der Kranken gelang. Das Anreicherungsverfahren ist daher für die Typhusuntersuchung überall eingeführt und hat sich dauernd gut bewährt (s. praktische Methoden S. 665).

4. Nachweis im Harn.

Bei der Untersuchung des Harns auf Typhusbazillen wird in gleicher Weise verfahren, indem der Harn (einige Tropfen) direkt auf die Spezialnährböden ausgestrichen wird (s. S. 665).

5. Anhang: Nachweis im Wasser.

Erhebliche Schwierigkeiten macht die Auffindung der Typhusbazillen im Wasser. Wenn nämlich eine Typhusepidemie durch Trinkwasserinfektion zustande gekommen ist, so vergeht wegen der langen Inkubationszeit längere Zeit, bis es zur Untersuchung des verdächtigen Wassers kommt. In dieser Zeit können, wenn keine wiederholte Einsaat erfolgt, die Bazillen längst wieder verschwunden bzw. im Wasser zugrunde gegangen sein. Dazu kommt, daß die infizierenden Bazillen eine enorme Verdünnung erfahren. Die Temperatur und der Konkurrenzkampf der saprophytischen Wasserbakterien ist für ihre Entwicklung ungünstig. Eine Vermehrung findet im Wasser nicht statt.

Von den zum Nachweis von Typhusbazillen im Wasser angegebenen zahlreichen Methoden seien die wichtigsten hier genannt,

Es wurde von Altschüler, Schepilewski und anderen vorgeschlagen, eine größere Wasserprobe mit so viel spezifischem Serum zu versetzen, daß etwa vorhandene Typhusbazillen agglutiniert und ausgeschleudert werden können; man kann sie dann durch Plattenaussaat des Bodensatzes nachweisen. Die Methode ist theoretisch interessant, hat aber bis jetzt keine größere praktische Bedeutung erlangt.

Cambier macht sich bei seinem Verfahren die größere Beweglichkeit der Typhusbazillen zunutze. Er bringt das zu untersuchende Wasser in das Innere von sterilen Porzellankerzen und diese in eine sterile, stark alkalische Nährbouillon von hohem Salzgehalt. Die Typhusbazillen wachsen schneller durch die Kerzenwand als das Bact. coli und können daher früher in der Nährbouillon nachgewiesen werden. Auch diese Methode wird praktisch wenig angewandt.

Dagegen scheinen diejenigen Methoden, bei denen sämtliche in einer Wasserprobe enthaltenen Bakterien, also auch etwaige Typhusbazillen, chemisch-mechanisch ausgefällt werden und bei denen dann aus dem Bodensatz die Typhusbazillen isoliert werden, noch am ehesten Erfolge zu versprechen.

Ein solches Verfahren wurde zuerst von Vallet angegeben und später von Schüder modifiziert: Sie versetzen in sterilen Meßzylindern 1 l des fraglichen Wassers mit 20 ccm einer 7,75%igen sterilen Natriumhyposulfitlösung und mischen gut durch. Werden nunmehr 20 ccm einer 10%igen sterilen Bleinitratlösung zugesetzt, so bildet sich ein Niederschlag, der alle Bakterien zu Boden reißt. Der Niederschlag wird ausgeschleudert oder durch 24stündiges Stehenbleiben sedimentiert. Er wird hierauf mit 7 ccm einer sterilen 10%igen Natriumhyposulfitlösung versetzt, geschüttelt und in ein steriles Reagenzglas gegossen. Nach einiger Zeit werden von der klaren Lösung einige Kubikzentimeter auf Drigalski-Conradi- oder Endo-Platten ausgestrichen und in der gewöhnlichen Weise weiter verarbeitet. Das gleiche geschieht mit dem Rest des unlöslichen Bodensatzes.

M. Ficker gab ein anderes Verfahren an: Das zu untersuchende, in hohe Zylinder gefüllte Wasser (2 l), wird nach Alkalisierung mit 8 ccm 10%iger Sodalösung mit 7 ccm einer 10%igen Eisensulfatlösung gefällt; nach dem Absetzen (2—3 Stunden) wird der Bodensatz mit etwa dem halben Volumen einer 25%igen Lösung von weinsaurem Kali versetzt und tüchtig geschüttelt. Ein Teil des gelösten Niederschlages wird mit zwei Teilen Bouillon versetzt und von der Mischung auf Drigalski-Nährböden geimpft. Mit diesem Verfahren konnte er 97—98% der Einsaatmenge an Typhusbazillen im gelösten Sediment wiederfinden.

Müller fand im Liquor ferri oxychlorati ein noch besseres Fällungsmittel. Er setzte zu 3 l Wasser 5 ccm dieser Flüssigkeit zu; nach ½ Stunde wird durch ein steriles Filter filtriert, mit einem sterilen Platinspatel der Niederschlag abgeschabt und ein Teil davon auf Drigalski-Nährböden geimpft. Es gelang ihm, besonders bei Benutzung der Zentrifuge zur Abscheidung des Niederschlags, im Mittel 97—98% der Einsaatmenge wiederzufinden.

Neuerdings hat man das Müllersche Verfahren mit dem Petrolätherverfahren von Bierast kombiniert. Durch Fällung mit Liq. ferri oxychlorati und nachträgliche Ausschüttelung des Niederschlages mit Petroläther, der die Colikeime abtötet aber die Typhusbazillen nicht wesentlich schädigt, gelang der Nachweis noch, wenn Typhus in einem Verhältnis 1:5000 Coli dem Wasser beigemengt war (Schuscha).

Weiterhin zu nennen ist das Verfahren von Hesse: Durch eine sterilisierte Berkefeld-Filterkerze wird zunächst eine Aufschwemmung von geschlämmter, durch Kochen sterilisierter Kieselgur filtriert, wobei sich die Kieselgur wie ein Mantel rings um die Kerze legt. Darauf wird das zu untersuchende Wasser (usw.) in beliebiger Menge hindurch filtriert. Seine Bakterien bleiben in dem Kieselgurmantel hängen, lassen sich mit diesem und etwas Wasser durch einen kurzen Pumpenrückstoß ablösen und durch Aussaat auf passenden Spezialnährböden züchten.

Auch mit dem sog. „Verdunstungsverfahren" kann man nicht zu große Wassermengen schnell zu Platten verarbeiten. 1—10 ccm Wasser werden auf die Nährbodenschicht in einer Petrischale aufgebracht. Dann wird im Faust-Heimschen oder einem ähnlichen Apparat keimfrei filtrierte, auf etwa 42° erwärmte Luft darüber geblasen, wobei die Schälchen zweckmäßig ständig gedreht werden (Drehscheibe Germania von Dr. Oetker, Bielefeld, mit Uhrwerk). Das Wasser verdunstet in 15—60 Minuten.

g) Tierpathogenität.

Spontane Typhuserkrankungen sind bei Tieren nicht beobachtet. Es ist auch bisher nicht gelungen, bei den gewöhnlichen Laboratoriumstieren eine dem Typhus des Menschen entsprechende Krankheit zu erzeugen. Grünbaum sowie Metschnikoff und Besredka wollen aber bei Schimpansen durch Verfüttern von Typhusbazillen eine dem Typhus gleichende Erkrankung hervorgerufen haben. Bei Anwendung verschiedener Infektionsmodi (subkutane, intraperitoneale, intravenöse Impfung) und verhältnismäßig großen Mengen von Bazillen lassen sich Kaninchen und Meerschweinchen krank machen. Die durch solche Impfungen bedingten Krankheitserscheinungen und der Tod der Tiere beruhen aber weniger auf einer Infektion als auf einer Vergiftung mit den aus den Bazillenleibern freiwerdenden Endotoxinen (R. Pfeiffer) (s. u.). Auch nach intraperitonealer Injektion abgetöteter Kulturen gehen diese Tiere unter ähnlichen Erscheinungen zugrunde, wie nach Einspritzung lebender Typhusbazillen.

Mit lebenden Bazillen hatte schon früher Bail bei Verwendung von intrapleuralen Serienimpfungen bei Kaninchen unter Umständen ein mit dem menschlichen Typhus ähnliches Krankheitsbild erzeugen können. Der Hauptsitz der Veränderungen war der Darm. Die Darmveränderungen werden wahrscheinlich durch die Bakterientoxine vorbereitet, aber erst durch Bazillenansiedelungen an den betreffenden Stellen veranlaßt. Sie traten gelegentlich auch nach intrapleuraler Injektion anderer Bakterienarten auf, aber nie so regelmäßig und schwer wie nach Verimpfung von Typhusbazillen.

Uhlenhuth und Messerschmidt ist es in neuester Zeit mehrfach gelungen, durch Impfung von Typhusbazillen in die Gallenblase bei Kaninchen klinisch und anatomisch typhusähnliche Erscheinungen hervorzurufen. Ebenso konnten Hailer und Ungermann bei Kaninchen Geschwüre im Darm nach der Injektion von Typhusbazillen in die Gallenblase beobachten.

h) Virulenz.

Die Virulenz der Typhusbazillen ist, auch wenn sie frisch aus Typhusfällen herausgezüchtet sind, eine sehr verschiedene. Zur Prüfung benutzt man am besten Meerschweinchen, die intraperitoneal infiziert werden. Die Virulenz schwankt bei frisch isolierten Kulturen zwischen $^1/_5$—$^1/_{50}$, bei Laboratoriumskulturen zwischen $^1/_4$ und $^1/_2$ Öse (1 Öse = 2 mg) 20stündiger Agarkultur (Pfeiffer und Kolle). Es gibt aber auch Stämme, von denen schon $^1/_{100}$—$^1/_{200}$ Öse Meerschweinchen tötet (Kutscher und Meinicke). Wird die Dosis letalis minima überschritten, so vermehren sich die Bazillen sehr lebhaft im Peritonealexsudat und dringen dann ins Blut und in die Organe ein, wo sie besonders dann, wenn die Infektion zum Tode führt, nachgewiesen werden können. Bei geringen, an der Virulenzgrenze liegenden Bakterienmengen gehen die Tiere erst nach mehreren Tagen zugrunde, ohne daß es zu einer Allgemeininfektion kommt; die Tiere erliegen lediglich der Wirkung der Endotoxine.

i) Giftbildung.

Die Giftstoffe der Typhusbazillen sind also, wie gesagt, an die Bakterienleiber selbst gebunden; eine Sekretion von spezifischen

extrazellulären Giften, wie beim Diphtheriebazillus, findet nicht statt. Sie sind nach den Untersuchungen R. Pfeiffers und seiner Mitarbeiter echte „Endotoxine" und verhalten sich wie die Endotoxine der Cholerabazillen.

Es erscheint aber nach den Untersuchungen über das Anaphylatoxin zweifelhaft, ob die nach Einverleibung von lebenden oder toten Typhus- (bzw. Cholera-) bazillen einsetzende Giftwirkung ganz, eventuell allein auf Rechnung der Endotoxine zu setzen ist und ob nicht wenigstens ein Teil dieser Giftwirkung dem sogenannten Anaphylatoxin zuzuschreiben ist, welches sich immer und überall bildet, wo artfremdes Eiweiß inklusive Bakterieneiweiß in vitro oder in vivo mit komplementhaltigen Körpersäften zusammentrifft (Friedberger).

Verschiedene Autoren (Chantemesse, Besredka, Mac Fadyen, R. Kraus und v. Stenitzer, Lüdke u. a.) haben neuerdings durch Anwendung besonderer Methoden (Verreiben großer Bakterienmassen in flüssiger Luft, Pepsin-Salzsäure-Digestion) oder durch Verwendung besonderer Stämme und Kulturmedien sehr labile, lösliche Typhusgifte erhalten. Gegen diese Toxine sind größere Tiere immunisiert worden. Das Serum solcher Tiere soll neben bakteriolytischen auch antitoxische Eigenschaften enthalten. Diese Beobachtungen bedürfen aber noch weiterer Nachprüfungen.

Immunität.

Der Mensch scheint nach den vorliegenden Beobachtungen eine gewisse natürliche Resistenz gegenüber dem Typhus zu haben. Es ist beobachtet worden, daß bei gleichmäßiger Infektionsgelegenheit nur ca. die Hälfte bis ein Drittel der infizierten Menschen an Typhus erkrankten. Kinder werden im allgemeinen weniger vom Typhus betroffen wie Erwachsene (s. S. 547). Auch verläuft die Krankheit bei Kindern meist leichter wie bei letzteren. Nach Fornet hatte der Kindertyphus bei 1000 im Südwesten des Reiches beobachteten Fällen eine Mortalität von 6%, bei Erwachsenen 15%. Doch muß betont werden, daß die Mortalität großen Schwankungen unterworfen ist. In einzelnen Epidemien betrug sie nur 5,1—6,5%, in anderen 8,5%. Im Typhusbekämpfungsgebiet schwankt sie (1904—1916) zwischen 9,8 und 12,8% (Durchschnitt 11,9%). Das Überstehen einer Typhuserkrankung verleiht einen mehr oder weniger starken Schutz gegen neue Infektion. Kommt es bei solchen Leuten — was selten ist — doch zu einer erneuten Erkrankung, so verläuft sie in der Regel viel milder. Man hat schon oft die Beobachtung gemacht, daß in Orten, in denen eine größere Typhusepidemie geherrscht hat, bei einem neuen Auftreten der Krankheit gerade diejenigen Ortsteile, welche früher von der Epidemie besonders betroffen waren, bei der neuen Epidemie auffallend wenig Krankheitsfälle aufweisen. Diese epidemiologische Erscheinung wird nach Frosch „regionäre Immunität" genannt. Es erkranken dann meist nur Kinder und zugereiste Personen. Auch bei Personen, die nach überstandenem Typhus zu Dauerausscheidern wurden, hat man — wenn auch sehr selten — erneute Infektionen wahrscheinlich durch die eigenen Typhusbazillen beobachtet (Spontaninfektionen).

Die Immunität nach überstandenem Typhus geht mit der Bildung spezifischer Antikörper einher, die man auch im Tierversuch durch wiederholte Vorbehandlung mit nichttödlichen Mengen von

Typhusbazillen erzeugen kann. Unter diesen sind die wichtigsten die Agglutinine und komplementbindenden Substanzen, deren immunisatorischer Wert allerdings zweifelhaft ist, die Bakteriolysine, die Tropine und eventuell auch noch antitoxische Stoffe. Die größte Bedeutung für die Immunität wird den bakteriolytischen Antikörpern beigelegt. Man mißt vielfach den Immunitätsgrad, den man einem Tier durch eine entsprechende Vorbehandlung erteilt hat, an der Menge der vorhandenen bakteriolytischen Antikörper. Dies ist streng genommen nicht ganz richtig, denn man hat keinen Beweis dafür, daß die Lysine als die einzigen Träger der Immunität zu betrachten sind; sie sind aber wohl ein Indikator der Immunität und es fragt sich nur, ob sie die Gesamtimmunität zum Ausdruck bringen. Die bakteriziden Antikörper, welche im Serum von Menschen, die Typhus durchgemacht haben, als auch im Serum aktiv immunisierter Tiere vorhanden sind, verschwinden in der Regel sehr bald wieder, während die Immunität noch jahrelang erhalten bleibt. Eine Erklärung für diese paradoxe Erscheinung liegt vielleicht in der Tatsache, daß man bei immunisierten Tieren, deren Agglutinine und Lysine wieder verschwunden sind, viel leichter und schneller durch eine geringfügige Vorbehandlung große Mengen von Agglutininen und Bakteriolysinen erzeugen kann, als bei normalen nichtimmunisierten Tieren. Es scheint also der immunisierte Organismus, infolge einer vermehrten Empfindlichkeit gegen das betreffende Typhusantigen, auf eine Infektion viel rascher und ergiebiger mit der Bildung von Antikörpern zu reagieren, so daß der Ausbruch der Krankheit verhütet wird.

Serumdiagnostik.

Wie schon in einem früheren Abschnitt ausgeführt, besitzen wir in den Serumreaktionen sehr feine und spezifische biologische Methoden zur Differenzierung von Bakterien, die den kulturellen weit überlegen sind. Speziell für die Typhusdiagnose können vor allem die bakteriolytische Reaktion (Pfeiffersches Phänomen) und die Agglutination (Gruber-Durham) Anwendung finden. Die erstere kommt praktisch kaum in Betracht, kann aber in Ausnahmefällen für die Identifizierung einer fraglichen Kultur herangezogen werden. Das Pfeiffersche Phänomen tritt bei Typhus nicht so prompt und vollständig in die Erscheinung wie bei den Choleravibrionen (siehe daselbst); vor allem ist die Granulabildung nicht so augenfällig. Die Bakterien lösen sich nur ganz allmählich auf. Man braucht ein sehr hochwertiges Serum, um diese Erscheinungen in der Bauchhöhle des Meerschweinchens zu beobachten. Die Ausführung ist die gleiche wie bei der Cholera. Entscheidend ist auch hier die Auflösung der virulenten Typhusbazillen, die in mindestens 10facher tödlicher Dosis gleichzeitig mit einer entsprechenden Menge Typhusimmunserum (nicht mehr wie 0,05 Serum wegen der Bakterizidie normaler Sera) in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens eingeführt werden. Die mit Immunserum behandelten Tiere bleiben am Leben, die Kontrolltiere sterben, wenn die verdächtige Kultur Typhus ist.

Praktisch von größter Bedeutung ist die Agglutinationsreaktion. Die auf den Spezialnährböden gewachsenen verdächtigen Kolonien werden zunächst der „orientierenden Agglutinations-

probe" unterworfen, d. h. Teile davon werden auf einem Objektträger in einem Tröpfchen Antiserumverdünnung (1:100) gleichmäßig verrieben und makroskopisch oder mit einer Lupe auf Zusammenklumpung beobachtet. Nachdem aus diesen Kolonien Agarröhrchen beschickt sind, wird der „Agglutinationstiter" mit ihm gewonnenen Reinkulturen bestimmt (endgültige Agglutination).



Fig. 5. Positive Agglutination.

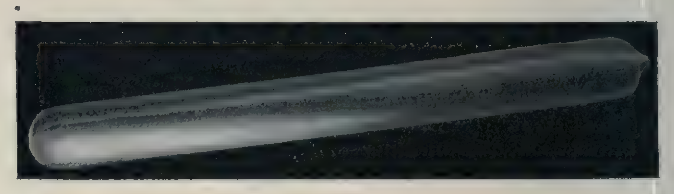


Fig. 6. Kontrolle.

Stets müssen aber gleichzeitig die verdächtigen Kolonien auf die verschiedenen Spezialnährböden verimpft werden. Zu beachten ist, daß es Typhusstämme gibt, die, frisch aus dem Körper gezüchtet, fast gar keine Agglutinabilität zeigen („serumfeste Stämme") und sie erst nach wiederholten Übertragungen auf künstliche Nährböden wieder gewinnen. Die Ursache dieser Erscheinung, die übrigens bei Verwendung von hochwertigen Immunseren ziemlich selten vorkommt, ist noch nicht klargestellt. Andererseits ist der Grad der Agglutinabilität der auf den Spezialnährböden gewachsenen Typhusbazillen im allgemeinen geringer, als der auf gewöhnlichem Agar gewachsenen Kolonien. Die Zeitdauer, innerhalb der die Reaktion beendet ist, wechselt. In der Regel ist die Reaktion in 1 Stunde (bei 37°) beendet; es sind aber auch zweifellos echte Typhusstämme beschrieben worden, bei denen die Agglutination — wenigstens in den starken Serumverdünnungen — erst nach Ablauf von 24 Stunden deutlich war. Ferner gibt es Stämme, die erst bei höherer Temperatur (55° C) agglutinieren, während sonst die optimale Temperatur bei 37° C liegt. Alle diese Punkte sind zu berücksichtigen, wenn eine verdächtige Kolonie bei der üblichen Temperatur (37° C) und innerhalb der üblichen Beobachtungszeit (1 Stunde) nicht agglutiniert. Allerdings sind diese abnormen Reaktionen mit großer Vorsicht und Kritik zu verwerten. Ein weiterer Punkt, der bei dem Ausfall der Agglutination zu beachten ist, ist die Erscheinung der Gruppenreaktion, d. h. der Tatsache, daß im Antiserum nicht die homologe Bakterienart, sondern allerdings in geringerem Maße auch die verwandten Bakterien derselben Gruppe mit agglutiniert werden (B. Paratyphi B, B. enteritidis Gaertner). Diese Schwierigkeit der Mitbeeinflussungen anderer verwandter Bakterien kann man aber durch Verwendung hochwertiger Immunsera und Beachtung der quantitativen Verhältnisse leicht überwinden.

Paragglutination.

Bei der Diagnose des Typhus spielt auch die Paragglutination eine Rolle, eine Erscheinung, die von Ph. Kuhn und Woithe zuerst beobachtet worden ist. Sie züchteten (später zusammen mit Gildemeister) aus dem Stuhl Ruhrkranker Kolibazillen, die von Dysenterieimmunsera hoch agglutiniert wurden. Sie nannten diese Eigenschaft Paragglutination und nahmen an, daß solche Bakterien ihren Rezeptorenapparat der pathogenen Bakterienrasse beim Zusammenleben im Menschenkörper angepaßt haben. Sie stellten dabei eine weitgehende Beeinflussung auch durch fernerstehende Immunsera fest. Ferner betonten sie die Vergänglichkeit der Erscheinung. Bei häufiger Weiterzüchtung wurden die paragglutinierenden Stämme unverklebbar.

Paragglutination kann bis zur Titergrenze und darüber hinaus auftreten. Sie kann sich aber auch auf schwache Verdünnung des Serums beschränken. Eine willkürliche Abgrenzung der Erscheinung nach unten, bei einem bestimmten Verdünnungsgrad ist unzulässig. Bei den von Eseln genommenen Seris ist die Paragglutination deutlicher ausgeprägt als bei Kaninchenseris. Bei den ersteren kann man von einer allgemeinen Erhöhung der Agglutinierbarkeit sprechen. Man entgeht einer Fehldiagnose bei der Betrachtung der Agglutination dadurch am besten, daß man Kaninchensera verwendet und sich an die Beobachtung mit bloßem Auge hält.

Die Erscheinung ist seither von zahlreichen Untersuchern beobachtet worden. Auch bei Typhuskranken kommt sie vor. Desgleichen findet man paragglutinable Stämme bei Personen, welche Typhus überstanden haben. Wahrscheinlich spielt sie auch bei anderen Darmkrankheiten, z. B. Cholera, eine Rolle. Es gelang Kuhn und Ebeling, die Erscheinung künstlich bei Kolibakterien hervorzurufen, die auf Nähragar gezüchtet waren, der mit der Brühekultur des pathogenen Stammes hergestellt war. Die paragglutinierenden Stämme geben einen Hinweis auf den Krankheitsprozeß. Sie dienen daher als „Leitbakterien". Findet man sie in Stuhl oder Urin, so muß man sorgfältig weiter forschen, ob es sich nicht um einen Kranken oder um einen Bazillenträger handelt.

Andererseits sind die Stämme geeignet, irre zu führen. Nähere Untersuchungen an Personen, die früher typhuskrank waren, haben den Beweis erbracht (Ph. Kuhn), daß sie häufig noch jahrelang paragglutinierende Stämme beherbergen, ohne daß Typhusbakterien nachweisbar sind. Ein Irrtum ist besonders dann möglich, wenn ein Laboratorium sich darauf beschränkt, außer der Agglutinationsprobe die üblichen Kulturen anzulegen und die mikroskopische Untersuchung des Stammes im hängenden Tropfen und im gefärbten Präparat unterläßt. Es gibt z. B. Kokkenstämme, welche durch Typhusserum bis zur Titergrenze verklebt werden, welche die Lackmusmolke leicht röten, ohne sie zu trüben, auf der Kartoffel zart-weiß wachsen, in Traubenzucker- und Milchzuckerbrühe kein Gas bilden, also nur durch mikroskopische Untersuchung von Typhusbazillen zu unterscheiden sind. Solche Stämme können dann leicht als Typhusbazillen angesprochen werden.

Paragglutinierende Stämme sind auch schon mehrfach als besondere Erreger angesehen worden. Besonders unangenehm ist es, wenn nach Bazillenträgern gesucht und ein unschuldiger Besitzer eines paragglutinierenden Bakteriums als Dauerausscheider angesehen wird. Es ist daher größere Vorsicht geboten.

Gruber-Widalsche Reaktion.

Das Phänomen der Agglutination der Typhusbazillen durch Zusatz von Immunserum ist zuerst von Gruber und Durham beobachtet und beschrieben worden. Widal hat dann als erster die Agglutinationswirkung des Serums des an Typhus erkrankten Menschen zur Diagnose der Krankheit empfohlen. Er stellte fest, daß Blutserum von Typhuskranken schon ziemlich frühzeitig, nach ca. 8 Tagen, Typhusbazillen zusammenballt, und zwar noch in Verdünnungen, in denen das Serum gesunder bzw. nicht an Typhus Erkrankter eine solche Zusammenballung nicht mehr bewirkt. Diese Gruber-Widalsche Reaktion hat sich bald überall als ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel eingebürgert, wenngleich sich im Laufe der Zeit verschiedene Modifikationen bezüglich der anzuwendenden Verdünnungen als notwendig erwiesen

haben. Sie ist von der allergrößten diagnostischen Bedeutung, da in fast allen Fällen Agglutinine im Blut auftreten und der Bazillennachweis nicht in allen Fällen gelingt, zumal Blut aus der 1. Krankheitswoche zur Kultur nicht immer zur Verfügung steht. Für die praktische Typhusdiagnose ist die Widalsche Reaktion die einfachste und sicherste Methode. Von 2000 bakteriologisch festgestellten Typhusfällen gelang die erste Feststellung der Diagnose in nahezu 80% lediglich durch die Widalsche Reaktion und nur 20% durch Züchtung aus Stuhl, Urin und Blut (Haendel). Die Agglutination fällt in der Regel erst von der 2. Krankheitswoche an positiv aus. Es sind zwar auch Fälle beschrieben worden, wo die Reaktion schon am 2.—3. Tage positiv war, aber das sind seltene Ausnahmen; aber es kommt auch vor, daß das Phänomen sich noch nicht in der 2., sondern erst in der 3., 4. Woche und später einstellt. Nach den Erfahrungen im Straßburger Institut erscheinen die Agglutinine schon am Ende der 1. Woche in 75%, in der 2. Woche in 90%, in der 3. Woche in 95%. Nachher erfolgt allmähliches Absinken. Die Agglutinine sind also gegen das Ende der Erkrankung und in der ersten Zeit der Rekonvaleszenz am reichlichsten vorhanden. Auch hinsichtlich des Verschwindens der Reaktion bestehen große Verschiedenheiten. Die Regel ist, daß die Agglutinine ca. 4 bis 5 Monate nach Beendigung der Krankheit verschwinden; doch hat man sowohl ein früheres Verschwinden (besonders bei Kindern) als auch ein jahrelanges Bestehenbleiben der Reaktion beobachtet, so daß eine nachträgliche Diagnose verdächtiger Fälle und die Feststellung eines Zusammenhangs zwischen sporadischen Einzelerkrankungen noch möglich ist. Für die Epidemiologie des Typhus ist das von großer Bedeutung. Auch bei Dauerausscheidern sind vielfach noch Agglutinine (s. unten) nachweisbar. Für die richtige Deutung von Krankheitsfällen ist neben der Feststellung der Erreger durch die Kultur die gleichzeitige Bestimmung des Agglutinationswertes von Wichtigkeit; sie ermöglicht die Entscheidung darüber, ob es sich um einen Bazillenträger oder um eine neue Infektion handelt.

Sicher erwiesen, aber völlig unaufgeklärt ist das Vorkommen von Typhusinfektionen ohne Agglutininbildung. Warum es in solchen seltenen Fällen während des ganzen Verlaufs der Erkrankung nicht zur Entstehung der spezifischen Agglutinine kommt, weiß man nicht.

Die Gruber-Widalsche Reaktion ist bei Berücksichtigung quantitativer Verhältnisse spezifisch. Je stärker die Verdünnung des Serums ist, in der die Agglutination auftritt, um so beweisender ist die Reaktion. Verdünnungen von 1:1000 sind z. B. fast absolut beweisend, auch Werte von 1:100 findet man nur selten bei anderen Erkrankungen, z. B. bei Ikterus, Tuberkulose, Ruhr, besonders bei Paratyphus. Wenngleich die Möglichkeit unspezifischer Steigerungen der normalen Agglutinationswirkung des Serums nicht von der Hand zu weisen ist, so läßt sich andererseits doch nicht mit absoluter Sicherheit ausschließen, daß in den seltenen Fällen, wo das Blutserum einen übernormalen Agglutinationswert aufweist, nicht doch früher eine übersehene leichte Typhus- oder (Paratyphus-)infektion vorgekommen ist, so daß es sich also in solchen Fällen um ein Überdauern der Agglutinine handeln würde. Gerade die relativ häufige Beobachtung solch hoher Agglutinationswerte bei Ikterischen erscheint mit Rücksicht auf die erörterten nahen Beziehungen zwischen Typhus-

infektion und Gallenblasenerkrankung (Gallensteine) höchst verdächtig. Das Blutserum von Menschen, die vor Monaten oder Jahren Typhus durchgemacht haben, zur Zeit aber an einer anderen Krankheit leiden, kann also eine ausgesprochene Widalsche Reaktion geben.

Die agglutinierende Wirkung des Paratyphusserums auf Typhusbazillen beruht auf einer Verwandtschaft zwischen Typhus- und Paratyphusbazillen-Mitagglutination (Verwandtschaftsreaktion). Ebenso agglutiniert Typhuspatientenserum die Paratyphusbazillen. Bei der Widalschen Reaktion ist daher stets auch mit Paratyphusbazillen eine Agglutination anzusetzen. Ein quantitatives Arbeiten ist erforderlich.

Zu beachten ist, daß die Gruber-Widalsche Reaktion auch bei wiederholter Untersuchung ausschließlich für Paratyphus positiv sein kann, trotzdem Typhus vorliegt, wie später dann durch die kulturelle Untersuchung (Stuhl, Blut) nachgewiesen worden ist (heterologe Agglutination). In Ermangelung bakteriologischer Resultate darf der einseitig positive Ausfall der Gruber-Widalschen Reaktion für Paratyphus nicht von vornherein gegen die Diagnose Typhus verwendet werden. Es sind dann alle epidemiologischen und klinischen Symptome für die Diagnose heranzuziehen. Zu bemerken ist, daß auch der B. enteritidis Gaertner, bisweilen auch der Y-Ruhrbazillus, eine Mitagglutination zeigen.

Ein negativer Ausfall der Widalschen Reaktion schließt das Bestehen eines Typhus nicht aus. Stets ist aber die Reaktion mehrfach zu wiederholen (s. praktische Methoden S. 568 usw.).

Leider ist der Wert der Gruber-Widalschen Reaktion durch die Typhusschutzimpfung erheblich eingeschränkt, da Schutzgeimpfte auch Agglutinine in ihrem Blutserum aufweisen. Jedoch können bei wiederholten Untersuchungen bei zweifelhaften Erkrankungen doch aus dem eventuellen Ansteigen des Titers wertvolle Schlüsse gezogen werden (Hirschbruch u. a.).

Um auch dem praktischen Arzt die Ausführung der Agglutination zu ermöglichen, hat Ficker ein sogenanntes „Typhusdiagnostikum"*) angegeben. Es stellt eine feine Typhusbazillenaufschwemmung dar; die Bazillen sind abgetötet. Eine jedem Apparat beigegebene Gebrauchsanweisung unterrichtet darüber, wie die Serumverdünnungen herzustellen sind und wie viel von der Typhusbazillenaufschwemmung zu den Serumverdünnungen gegeben werden soll. Die Reaktion kann nach 10 bis 12 Stunden makroskopisch abgelesen werden; ein Brutschrank ist nicht nötig.

Auch für die Diagnose von Paratyphus ist von Ficker ein analog hergestelltes Paratyphusdiagnostikum angegeben worden. Die Methode hat den Vorteil der Bequemlichkeit und Einfachheit, liefert aber nicht die scharfen Resultate wie beim Arbeiten mit lebenden Kulturen.

Die **bakteriolytischen Antikörper** werden in praxi für die Diagnose des Typhus kaum herangezogen. Dasselbe gilt von der Komplementbindung, Präzipitation und der Opsoninreaktion. Dagegen lassen sich die anaphylaktischen Antikörper in Form der von Chantemesse angegebenen Konjunktivalreaktion für die Diagnose verwerten. In analoger Weise, wie beim Tuberkulösen das Einträufeln von Tuberkulin in die Bindehaut eine lokale Reaktion hervorruft, erzeugt nach den Untersuchungen von Chantemesse u. a. die Einträufelung von Typhusgift bei Typhuskranken eine starke lokale Reaktion, die bei Gesunden ausbleibt oder nur in viel schwächerem Grade auftritt. Zur Auslösung dieser „Ophthalmoreaktion" wird das getrocknete und zu Pulver zerriebene Alkoholpräzipitat einer alten konzentrierten Typhusbouillon benutzt. Die Reaktion kann noch mit 0,00002 g dieses Pulvers ausgelöst werden:

*) Das Typhusdiagnostikum nach Ficker liefert die Firma E. Merck in Darmstadt.

das Pulver wird in wässeriger Suspension appliziert. Die Reaktion besteht bei Typhuskranken und Rekonvaleszenten in der Bildung eines nach 6—12 Stunden maximal entwickelten serofibrinösen Exsudates, das noch bis zum folgenden Tage bestehen bleibt, während bei Gesundenoder anderswie Erkrankten nur eine vorübergehende leichte Rötung der Bindehaut und Tränenträufeln eintritt. Ein definitives Urteil über den Wert des Verfahrens dürfte vorderhand noch nicht möglich sein; jedoch dürfte sie wohl, ebenso wie die Kutanreaktion, kaum eine praktische Bedeutung erlangen.

Praktische Methoden und Gang der Untersuchung in der Praxis.

I. Entnahme, Verpackung, Versand von typhusverdächtigem Material für Untersuchungsämter.

1. Es soll nur solches Material eingesandt werden, das in einwandfreien Gefäßen aufgefangen wurde, die selbstverständlich keine desinfizierende Flüssigkeiten enthalten dürfen. Weiter ist darauf zu achten, daß die Außenwand des Versandgefäßes bei der Entnahme nicht infiziert wird; das kann durch unvorsichtiges Einfüllen geschehen, aber auch dadurch, daß die Gläser zu voll gefüllt werden. Durch bakterielle und fermentative Prozesse kommt es leicht zur Gasbildung. Die entwickelten Gase treiben den Stopfen aus dem Glase heraus und der Inhalt infiziert die Außenwand. Besonders im Sommer — bei höheren Temperaturen — ist das zu beachten. — Es soll daher zur Untersuchung von Fäzes, Urin, Eiter und sonstigem fäulnisfähigen Material das Versandgefäß höchstens bis ein Drittel gefüllt werden. Auf schnelle Beförderung muß besonderer Wert gelegt werden.

2. Es ist besonders den Bazillenträgern bekannt, daß der Nachweis von Typhusbazillen in ihren Entleerungen eine strenge Beaufsichtigung für sie zur Folge hat, daß sie zur Desinfektion gezwungen werden können, und daß sie auch von manchen ihrer Bekannten — zumal auf dem Lande — gemieden werden. Alle diese als „unangenehme Belästigung" empfundenen Tatsachen veranlassen sie zur Materialfälschung. Verabreichung von Lycopodium per os kann eine solche aufdecken. Ferner ist die bakteriologische Untersuchung des Abortgrubeninhalts angezeigt.

Unter Umständen ist zur sicheren Materialentnahme eine Spitalüberführung erforderlich.

Die Einfüllung des Materials in die Versandgefäße, ihre Bezeichnung und Verpackung sollte nur von absolut zuverlässigen Personen, vom Arzt selbst, vom Berufskrankenpfleger (auch Gemeindeschwester) oder vom Desinfektor vorgenommen werden. Vielfach haben sich Pappteller für die Stuhlentnahme bewährt.

Auf die Sauberkeit der Gefäße, in die das Material entleert wird, ist besonders zu achten.

3. Die Versandgefäße werden in den Apotheken vorrätig gehalten und werden von diesen an den Arzt gratis abgegeben.

Für Stuhl und Urin bei Typhus für Sputum	Name: Vorname: Wohnort:

Sie bestehen für Stuhl, Urin und Sputum aus: a) einem Glasgefäß, das mit einem gut schließenden Korkstopfen versehen ist, in dem ein Blechlöffelchen zum Einfüllen des Stuhlmaterials befestigt ist. Dieses befindet sich b) in einer Blechhülse, deren beide Teile durch einen Heftpflasterstreifen abgedichtet werden. Das Blechgefäß wird in einen verschließbaren, ausgehöhlten c) Holzklotz geschoben. Auf den aufgeklebten Zettel ist der Name der Person zu schreiben, von der das Material stammt (s. obenstehendes Schema). Durch die Blech- und Holzhülle gegen Bruch geschützt, kommt das Untersuchungsmateral in einen Leinenbeutel als Umschlag. Dieser ist mit einem „Frei durch Ablösung"-Stempel versehen. Die Anschrift lautet: An die . . . . bakteriologische Untersuchungsanstalt in . . . . . Vorsicht, infektiöses Material!

Jeder Materialsendung ist ein Schein beizulegen, der folgende Angaben enthält: 1. Vor- und Zunamen des Erkrankten, 2. Geschlecht, 3. Alter,

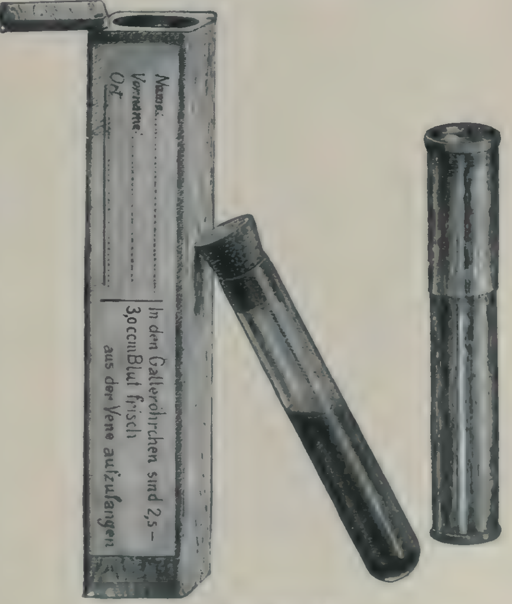
4. Wohnung, 5. klinische Diagnose nebst kurzer Krankengeschichte, Infektionsquelle usw., 6. Name und Wohnort des Arztes, an den die Antwort gesandt werden soll. (Leserliche Schrift!)

Fig. 7.

Versandgefäße



1. für Stuhl, Urin, Sputum; 2. für Blut zur Widalschen Reaktion;



3. für die Blutgallekultur.

Zur Ergänzung des bisher Gesagten sei in Anlehnung an die Anweisung zur Entnahme und Versendung typhusverdächtiger Untersuchungsobjekte, Anlage 3 von Heft 7 der Anweisung des Ministers der geistlichen, Unterrichts- und Medizinalangelegenheiten zur Ausführung des Gesetzes, betreffend die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten vom 28. August 1905 (G.-S. S. 373) (amtliche Ausgabe) und mit Berücksichtigung des in Straßburg geübten Verfahrens folgendes hinzugefügt.

a) Entnahme vom Lebenden:

1. Stuhlentleerungen: Zur Untersuchung erforderlich sind 10—20 ccm.

2. Harn: Die erforderliche Menge, welche am besten des Morgens entnommen wird, beträgt 10—20 ccm.

3. Blut: Die Entnahme des Blutes erfolgt am besten durch Einstich mit desinfizierter Lanzette oder einer neuen ausgeglühten Stahlfeder, zweckmäßig auch mit einem Frankeschen Blutschnepper (bei dem durch eine Feder ein kleines Messer vorgeschnellt wird), in das vorher gereinigte und mit Alkohol abgeriebene Ohrläppchen.

Vor der Alkoholdesinfektion empfiehlt es sich, das Ohrläppchen mit Watte intensiv zu reiben, bis es stark mit Blut gefüllt ist. Der Einstich erfolgt am besten an der Außenseite des Läppchens, nicht auf seiner vorderen Fläche.

Das tropfenweise herausgedrückte Blut wird in engen Reagenzgläschen — am besten Spitzgläschen — oder in Kapillaren von 6—8 cm Länge und etwa 2 mm lichter Weite, deren spitze abgeschmolzene Enden vorher abgebrochen sind, aufgefangen.

In die schräg nach unten gehaltene Kapillare muß das Blut schnell eintreten. Geschieht das nicht, so ist bereits Gerinnung erfolgt; man hat dann sogleich ein frisches Röhrchen zu nehmen.

Die Kapillare muß mindestens bis zur Hälfte gefüllt werden.

Vielfach wird auch mit an den Enden schräg zugeschnittenen Haarröhrchen (das in Papierstreifen eingewickelt, steril gemacht ist) der Einstich selbst ausgeführt.

Mit Blut gefüllte Kapillaren dürfen nur mit Siegellack oder Wachs verschlossen, nicht über der Flamme zugeschmolzen werden.

Die kleinen mit Kork verschlossenen Spitzgläschen werden in ausgehöhlte Holzhülsen in derselben Weise, wie oben ausgeführt, an die bakteriologische Anstalt abgesandt.

Um zur Anstellung der Agglutinationsprobe genügend Serum zur Verfügung zu haben, ist es wichtig, daß nicht zu wenig Blut eingeschickt wird; auch wird der abgesetzte Blutkuchen in der Regel zur Untersuchung auf Typhusbazillen verwandt. Bei der bakteriziden Wirkung des Serums ist die Wahrscheinlichkeit, Typhusbazillen zu finden, um so geringer, je kleiner und feiner der Blutkuchen ist. Aus diesem Grunde sind die weiteren Gläschen den Haarröhrchen vorzuziehen. Auch läßt sich Serum und Blutkuchen in den weitern Gläschen leichter voneinander trennen als in den Haarröhrchen. Am bequemsten erhält man eine größere Menge Blut durch Punktion der Vena mediana der Ellenbeuge. Es stößt diese Art der Blutentnahme im Hause der Kranken häufig auf Schwierigkeiten und deshalb wird diese Art der Blutentnahme außer in Krankenhäusern leider nur selten durchgeführt. Für die Gallenanreicherungsmethode erscheint sie aber fast unerläßlich. Das auf diese Weise entnommene Blut (mindestens 2,5 ccm) wird in ein Reagenzröhrchen mit steriler Rindergalle (5 ccm) gelassen und das Reagenzglas, in Blechhülse und Holzklotz verpackt (s. o.), eingesandt.

4. Auswurf: Von dem möglichst frischen Auswurf werden 10—20 ccm in einem dickwandigen Reagenzglase (s. o. Stuhlversandgefäß) eingesandt.

b) Entnahme von der Leiche.

Die Öffnung der Leiche ist so bald als möglich nach dem Tode, spätestens 24 Stunden nach demselben, auszuführen. Die polizeiliche Anordnung der Leichenöffnung zum Zweck der Feststellung der Krankheit darf bei Typhusverdacht nur dann stattfinden, wenn die bakteriologische Untersuchung der Absonderungen und des Blutes (Agglutination) zur Feststellung nicht ausreicht oder nach Lage des Falles nicht durchführbar ist.

Zu entnehmen und einzusenden sind womöglich ein Stück der Milz, einige Dünndarmschlingen oder Darminhalt, namentlich vom Zwölffingerdarm, Gekrösedrüsen, Gallenblase, Inhalt von Eiterherden, Lunge, Inhalt der Luftröhrenäste.

Zur Versendung des Materials am geeignetsten sind starkwandige Pulvergläser mit eingeschliffenem Glasstöpsel, in Ermangelung solcher, Gläser mit glattem, zylindrischem Hals, welche mit gut schließenden, frisch ausgekochten Korken zu verschließen sind.

Die Gläser müssen vor dem Gebrauch frisch ausgekocht, dürfen aber nicht mit einer Desinfektionsflüssigkeit ausgespült werden.

Nach der Aufnahme des Materials sind die Gläser sicher zu verschließen, der Stöpsel ist mit Pergamentpapier zu überbinden. An jedem Glase ist ein Zettel fest aufzukleben oder sicher anzubinden, der genaue Angaben über den Inhalt unter Bezeichnung der Person, von welcher er stammt, und über die Zeit der Entnahme (Tag, Stunde) enthält.

Zum Verpacken dürfen nur feste Kisten — keine Zigarrenkisten, Pappschachteln u. dgl. — benutzt werden.

Kulturen.

Die Versendung von lebenden Kulturen der Typhusbakterien erfolgt in wasserdicht verschlossenen Glasröhren, die, umgeben von einer weichen Hülle (Filtrierpapier und Watte oder Holzwolle), in einem durch übergreifenden Deckel gut verschlossenen Blechgefäße stehen. Letzteres ist in einer Holzhülle

zu versenden oder in einer Kiste mit Holzwolle, Heu, Stroh, Watte zu verpacken. Es empfiehlt sich, nur frisch angelegte Kulturen auf Agar zu versenden.

Der Empfänger hat dem Absender den Empfang der Sendung sofort anzuzeigen.

II. Untersuchung des eingesandten Materials im bakteriologischen Laboratorium.

Vorweg sei betont, daß bei negativem Ausfall öfter wiederholte Untersuchungen an neu anzuforderndem Material vorzunehmen sind.

Untersuchung von Stuhl und Urin.

Man hat nötig: sterile Glasstäbe, sterilen Eisen- oder Glasspatel (v. Drigalski), Fettstift, Endo-*) und Malachitgrünplatten (am besten große von 20 cm Durchmesser).

Die Platten werden auf dem Teile der Glasschale, in dem sich der Agar befindet, mit dem Namen des Patienten oder besser mit Nummern beschrieben und mit dem Vermerk F für Fäzes, U für Urin versehen. Finden sich Schleimflocken im Stuhl, so empfiehlt es sich, diese erst nach vorherigem Waschen mit steriler physiologischer Kochsalzlösung zur Aussaat zu bringen. Der Stuhl wird mit etwas physiologischer NaCl-Lösung mittels des Glasstabes zu einem Brei verrührt. Von diesem werden mit demselben Glasstabe mehrere Tropfen mit einem Eisen- oder Drigalski-Spatel auf einer Malachitgrünplatte gleichmäßig verrieben, bis sie ungefähr trocken erscheint, dann wird mit demselben Spatel direkt von der Malachitgrünplatte eine — oder besser zwei — Endoplatten bestrichen.

Danach kommen diese Platten dann auf 20—24 Stunden in den Brutschrank. Nach dieser Zeit werden die Endoplatten auf Typhuskeime untersucht. Die zur Anreicherung (Vorkultur) dienenden Malachitgrünplatten werden nach 24 Stunden weiter verarbeitet, und zwar werden sie mit so viel physiologischer Kochsalzlösung übergossen, daß die Oberfläche eben bedeckt ist, 10 Minuten stehen gelassen und dann 15 Minuten lang schräg gestellt. Die beweglichen Typhusbakterien streben zur Oberfläche, während die weniger beweglichen Colikeime zu Boden sinken.

Fig. 8. Glasspatel (nach Drigalski).

Fig. 9. Eisenspatel.

Von der Oberfläche werden nun mit einem Spatel aus etwa einem Tropfen Flüssigkeit zwei neue Endoplatten angelegt, die ebenfalls 24 Stunden bebrütet und dann weiter untersucht werden (s. u.).

Durch Zentrifugieren (ca. 1600 Umdrehungen in der Minute — Dauer 25 Minuten) der Abschwemmung der Malachitgrünplatte wird, nach Untersuchungen von Scheer im Straßburger hygienischen Institut, das Resultat noch besser, da die Colibazillen größtenteils sich zu Boden senken. Man nimmt dann zur Beimpfung der Endoplatten 2—3 Ösen von der Oberfläche der zentrifugierten Abschwemmung (nach 1 Stunde).

Neuerdings ist von Bierast ein Anreicherungsverfahren, das sogenannte „Petrolätherverfahren“, angegeben.

*) An Stelle der Endoplatte kann auch die Lackmusmilchzuckerplatte nach v. Drigalski und Conradi oder sonst einer der Typhus-Spezialnährböden verwandt werden.

Bierast stellte fest, daß Petroläther bei 12—16stündiger Einwirkungsdauer auf Colityphusbakteriengemische und auf Typhusstuhl die Colikeime abtötet, ohne den Typhus- oder Paratyphusbazillus zu schädigen. Auf dieser Tatsache baute er folgendes Verfahren auf. Die Gesamtmenge des geschickten Stuhlmaterials wird mit Petroläther vom Siedepunkt 40° geschüttelt und der Bodensatz in der üblichen Weise bearbeitet. Am zweckmäßigsten scheint das Verfahren mit einer Modifikation zu sein, welche Hall ausgearbeitet hat: ein nußkerngroßer Kotklumpen wird in einem Gläschen mit 7—8 ccm Bouillon versetzt. Diese Aufschwemmung wird in ein Pulverglas mit 30—40 ccm Fassungsraum umgegossen, 4—5 ccm Petroläther zugesetzt, ½ Stunde in der Schüttelmaschine geschüttelt und 1½ Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wird der Bodensatz mittels steriler Pipette abgenommen und ein Tropfen auf der Endo- resp. Drigalski-Platte verarbeitet. Bierast gibt an, daß sein Verfahren gegenüber den bisherigen Methoden eine Verbesserung von 44% bedeutet. Andere Untersucher haben weniger günstige Ergebnisse gehabt, was Bierast darauf zurückführt, daß sie nicht den geeigneten Petroläther verwandt haben. Weitere Untersuchungen über die Brauchbarkeit des Verfahrens erscheinen notwendig.

Ferner kann für die Anreicherung der Typhus(Paratyphus)bazillen das „Bolusverfahren“ herangezogen werden.

Auf Grund mikroskopischer Untersuchungen war von Kuhn festgestellt worden, daß die Typhusbazillen von der Tierkohle in höherem Grade absorbiert werden, als die Colibazillen. In noch auffallenderer Weise zeigt sich diese Eigenschaft bei der Bolus alba, denn hier ist die Differenz zwischen der Absorbierbarkeit der Typhusbazillen und derjenigen der Colibazillen bedeutend größer, und es konnte für eine gegebene Bazillenaufschwemmung eine bestimmte Bolusmenge ausgewertet werden, für welche diese Differenz ein Maximum erreicht. Diese Tatsache diente zum Ausgangspunkt des Anreicherungsverfahrens.

Für den Nachweis der Typhus- und Paratyphusbazillen gestaltet sich das Verfahren folgendermaßen:

Die gesamte eingesandte Stuhlmenge wird noch im Versandgefäß mit steriler physiologischer Kochsalzlösung zu einer dünnflüssigen Aufschwemmung verrührt und auf ein Trichterchen gebracht, in das ein Porzellanfilterplättchen von 1½—2½ cm Durchmesser eingelegt ist. Auf dem Filterplättchen ist eine angefeuchtete Wattelage ausgebreitet. Auf diese Weise filtriert man schnell und sauber 4—5 ccm der Stuhlaufschwemmung in ein Reagenzgläschen, dem der Bolus in einer Menge von 0,015—0,02 g zugesetzt wird. Nun wird tüchtig geschüttelt und zum Absetzen beiseite gestellt; es bildet sich rasch, in etwa 2 Minuten, ein zumeist fester Bodensatz. Alsdann wird mittels Gummiballs und langausgezogener Pipette von 3—4 mm Weite soweit abgesaugt, bis auch die kleinste Flüssigkeitsschicht über dem Bolussatz verschwunden ist

Der letztere wird dann mit derselben oder besser mit einer neuen Pipette aufgenommen, nachdem er nötigenfalls mit 0,1—0,2 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt ist, und mit einem Spatel auf einer Malachitgrünplatte verstrichen; mit demselben Spatel wird als zweite Platte eine Endoplatte angelegt. Die Weiterbehandlung und Untersuchung der Platten geschieht nach den üblichen Methoden.

Eingehende Erfahrungen über die Brauchbarkeit des Verfahrens stehen bis jetzt noch aus. Mehrere Autoren (Rimpau usw.) ziehen die einfache Malachitgrün-Anreicherung dem Verfahren von Bierast und Kuhn vor.

Untersuchung von Eiter.

Wie bei jeder bakteriologischen Eiteruntersuchung wird zunächst eine Färbung nach der Gramschen Methode vorgenommen. Es wird sodann etwa ¼ ccm auf einer Endoplatte ausgestrichen; nach dem Trocknen kommt diese auf 20—24 Stunden in den Brutschrank.

Etwa 1 ccm des Eiters wird weiter in Conradi-Kayserscher Galle verrieben. Nach 24—48stündiger Bebrütung werden ungefähr 10 Tropfen dieser Kultur auf einer frischen Endoplatte ausgestrichen und dann in gleicher Weise bebrütet.

Untersuchung von Auswurf.

Der Auswurf wird zunächst in eine Schale mit steriler physiologischer Kochsalzlösung geschüttet. Aus dieser werden einzelne Ballen mit einer Platinöse herausgefischt, in neue Kochsalzlösung gebracht und in dieser durch Umschwenken von den äußerlich anhaftenden, aus dem Munde stammenden Bakterien gesäubert. So vorbehandeltes Sputum, das also möglichst frei von Speichel ist, wird auf je einer

Malachitgrün- und Endoplatte ausgestrichen. Diese werden dann wie Stuhl- und Urinplatten in den Brutschrank gebracht und ebenso wie diese weiter verarbeitet.

Die **Untersuchung der Endoplatten** geschieht in folgender Weise:

Man betrachtet zunächst der Reihe nach sämtliche zu untersuchende Platten im durchfallenden Licht. Die völlig farblosen, durchsichtigen, an Tautropfen erinnernden Kolonien werden auf dem Glas durch einen Farbring mittels eines Farbstiftes zweckmäßig eingerändert. Da außer Typhus noch andere Bakterien, Paratyphus (A u. B), Ruhrbazillen usw. ähnlich wachsen, so werden die auf diesen Platten befindlichen eingeränderten Kolonien mit der „orientierenden Agglutinationsprobe“ geprüft.

Diese „orientierende Agglutination“ wird zweckmäßig auf einem Objektträger oder einer sauberen Glasplatte vorgenommen. Erforderlich dazu ist agglutinierendes Typhus-, Paratyphus A- und Paratyphus B- sowie Ruhrimmunserum.

Der Titer des agglutinierenden Serums soll mindestens 1:5000 sein; je höher, um so besser. Gute Sera agglutinieren 1:20000—1:50000. Das Serum wird, in sterilen Gläsern eingeschmolzen, im Eisschrank aufbewahrt. Von einem solchen Stammserum mit hohem Agglutinationstiter, ca. 1:20000, wird eine Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung (unter Karbolzusatz 0,5%) von 1:100 hergestellt. Ein so verdünntes Serum ist, in sterilen Reagenzgläsern mit Gummistopfen verschlossen, mehrere Wochen im Dunkeln haltbar. Es muß indessen vor jeder Anwendung mit einer Kontrollkultur auf seine Wirksamkeit geprüft werden.

Auf den Objektträger bzw. die Glasplatte werden Tropfen der Immunsera mittels einer Platinöse oder Kapillare aufgebracht. Es befinden sich in einer Reihe nebeneinander je ein Tropfen Typhus-, Paratyphus- und eventuell Ruhrserum und NaCl-Lösung.

Eine Reihe der verdächtigen Kolonien wird nun mit der Platinnadel von der Platte abgehoben und in den in einer Reihe befindlichen Immunseris gleichmäßig verrieben.

Nach einigen Sekunden beobachtet man diese Verreibungen eventuell unter Zuhilfenahme der Lupe und sieht dabei folgende Bilder:

Reihe 1. Die Verreibung bleibt in Kochsalzlösung Paratyphus-A-B-Serum völlig homogen. Im Typhusimmunserum fand eine Zusammenballung statt. Die fragliche Kolonie wird also nur vom Typhusserum agglutiniert. Bisweilen sieht man auch im Paratyphus-B-Serum eine langsam auftretende, schwächere Verklebung (Mitagglutination).

Reihe 2. Eine andere Kolonie wird von allen drei Seris und vom Kochsalz agglutiniert (Spontanagglutination).

Im ersteren Falle besteht dringender Verdacht, daß die fraglichen Kolonien Typhusbazillen sind. Von dem übrig gebliebenen Teil der gleichen Kolonien wird nun mit der Nadel abgestochen und auf folgende Nährböden verimpft:

1. Schrägagar, 2. Lackmusmolke, 3. Traubenzuckerbouillon, 4. Milchzuckerbouillon, 5. eventuell Kartoffel, 6. Milch. Nach einer Bebrütungszeit von 24 Stunden soll Typhus folgendermaßen gewachsen sein:

Lackmusmolke: völlig klar, ganz zart rot, kein Häutchen.
Traubenzuckerbouillon: keine Gasbildung.
Milchzuckerbouillon: keine Gasbildung.
Kartoffel: unsichtbar. Milch: unverändert.
Schrägagar: farblos, zart durchsichtig.

Auch andere Nährböden, wie z. B. Neutralrotagar, Barsiekow I u. II, werden vielfach zur endgültigen Diagnose benutzt (s. oben S. 543).

Wenn die weitere Prüfung (Prüfung in gewöhnlicher Bouillon) bewegliche Stäbchen ergibt, die sich als gramnegativ erweisen, so wird von dem Rasen abgestochenes Bakterienmaterial mit Typhusimmunserum versetzt. Dieses muß vom Typhusimmunserum bis etwa zur Titergrenze agglutiniert werden. Es zeigt sich nämlich, daß frisch isolierte Stämme sehr oft weniger leicht agglutinabel sind als längere Zeit auf künstlichen Nährböden weiter gezüchtete. Erst wenn diese morphologischen, kulturellen und serologischen Forderungen erfüllt sind, darf die Diagnose auf Typhusbazillen gestellt werden. Die Agglutination darf keineswegs allein ausschlaggebend sein, denn es kann sich um eine Mitagglutination (s. o.) oder auch um eine Paragglutination (S. 559) handeln. Paratyphus und Ruhrbazillen werden vom Typhusserum häufig mitagglutiniert. Ganz harmlose Bak-

terien, z. B. Colibakterien, nehmen unter dem Einfluß der Typhusbazilleninfektion bisweilen die Eigenschaft der Paragglutination an. Charakteristisch für die Paragglutination ist die sprungweise Abnahme der Erscheinung bei weiteren Überimpfungen.

Die paragglutinierenden Bakterien weisen vielfach darauf hin, daß die spezifischen Krankheitserreger sich noch im Körper befinden — „Leitbakterien" (Kuhn).

Finden sich nur eine oder ganz vereinzelte verdächtige Kolonien auf der Platte, so daß das Material nicht ausreicht, um die Probeagglutination und die Testkulturen anzulegen, so werden erst Reinkulturen auf Schrägagar gemacht und diese am nächsten Tag weiter geprüft. Der einzige Nachteil dabei ist der, daß das endgültige Ergebnis erst einen Tag später gewonnen werden kann.

Untersuchung des Blutes.

I. Gruber-Widalsche Reaktion.

Zur Trennung von Serum und Blutkuchen werden die eingesandten Röhrchen (Spitzgläschen) mit Blut scharf zentrifugiert, von dem klaren Serum wird 0,1 auf 0,9 ccm physiologischer Kochsalzlösung (oder 0,2 Serum auf 1,8 Kochsalzlösung) = 1:10 verdünnt.

Zur Anstellung der Widalschen Reaktion hat man außer dem Patientenserum noch eine Typhusbazillen- und Paratyphus B (event. auch A)-Bazillenaufschwemmung nötig, denn es wird jede auf Typhus zu untersuchende Blutprobe auch auf Paratyphus B (event. auch A), der ja klinisch ein ganz ähnliches Krankheitsbild bietet, untersucht. Die Bazillenaufschwemmung wird gewonnen, indem täglich Typhus- und Paratyphus-B-Bazillen auf Schrägagar übergeimpft und die gewachsenen Kulturen mit etwa 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt werden; diese Aufschwemmung wird filtriert oder 2—3 Minuten zentrifugiert*). Die Agglutinationsprobe wird in der Straßburger Anstalt nach folgendem Schema ausgeführt:

	1	2	3	4	5	6
Patientenserum ($^1/_{10}$ verdünnt) .	0,1	0,05	0,1	0,05		
Physiologische Kochsalzlösung .	0,7	0,75	0,7	0,75	0,8	0,8
Typhusbazillenaufschwemmung .	0,2	0,2			0,2	
Paraty. - B - Bazillenaufschwemmung			0,2	0,2		0,2
	Ty. $^1/_{100}$	Ty. $^1/_{200}$	Paraty. $^1/_{100}$	Paraty. $^1/_{200}$	Ty. Kontr.	Paraty. Kontr.

Diese sechs Röhrchen (gewöhnliche Reagenzgläschen oder besser Uhlenhuthsche Röhrchen) kommen nun für 2 Stunden in den Brutschrank bei 37° und werden dann auf das Vorhandensein von Verklebung untersucht. Man betrachtet die Gläschen im halb durchfallenden Licht in dem von der Decke reflektierten Tageslicht, eventuell unter Zuhilfenahme der Lupe oder im Woitheschen Agglutinoskop (s. Fig. 9); positiv ist die Reaktion, wenn deutliche Häufchen zu erkennen sind. Im hängenden Tropfen sieht man, falls Agglutination stattfand, fast alle Bazillen unbeweglich in Häufchen vereinigt, während in einem nichtagglutinierten Kontrollpräparat der benutzten Aufschwemmung die Bazillen einzeln liegen und lebhafte Beweglichkeit zeigen. Dasselbe Ergebnis, das durch 2stündiges Verweilen im Brutschrank erreicht wird, wird durch 10 Minuten langes Zentrifugieren (Wasserzentrifuge mit 1500 Umdrehungen pro Minute) der Röhrchen erzielt (Gaethgens). Nach dieser Zeit hat der Bodensatz eine typische Form angenommen, aus der die Agglutination zu erkennen ist.

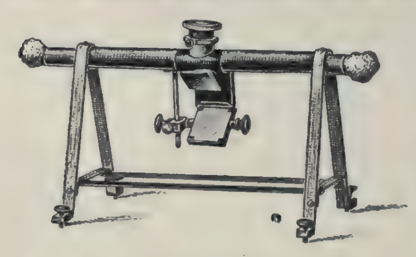


Fig. 9. Agglutinoskop (Woithe).

*) Auch mit abgetöteten Bazillen kann die Widalsche Reaktion angestellt werden. Typhusdiagnostikum von M. Ficker (zu beziehen von E. Merck, Darmstadt) (s. oben).

Wir verwenden eine Zentrifuge, deren Stiefel ovalen Querschnitt haben. In diese passen entsprechende Einsätze für je sechs Gläschen. Dort wo letztere auf dem Boden stehen, sind Löcher angebracht. Dadurch ist es möglich, bequem das Spiegelbild des Zentrifugates zu sehen (Agglutino-Sedimentoskop vgl. Abbildung 10a und b).

In Röhrchen 1—3 ist der Bodensatz (Spiegelbild) weit zerstreut, unregelmäßig und gezackt. In Röhrchen 4—6 kreisrund, knopfförmig und scharf begrenzt. In den drei ersten Röhrchen fand Agglutination statt, in den letzteren blieb sie aus. Der Apparat kombiniert die außerordentlich bequeme und zeitersparende Gaethgensche Agglutinationstechnik mit dem Prinzip des Sedimentoskops (Kuhn-Woithe)*), das bei ruhigem Absetzen den gleichen Bodensatz ergibt (Messerschmidt)**).

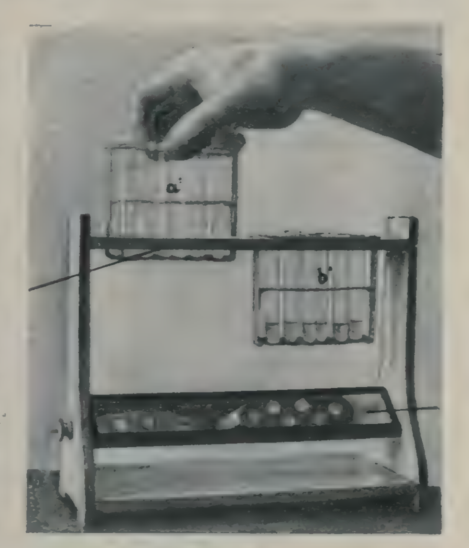
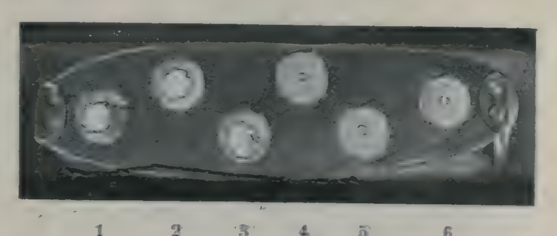


Fig. 10a.

Auch durch Aufschütteln des Bodensatzes sind die agglutinierten Häufchen leicht zu erkennen.

Die in Spalte 5 und 6 im Schema erwähnten Kontrollen werden angesetzt, um zu sehen, ob die Bazillenaufschwemmung mit Kochsalzlösung nicht allein schon eine Spontanagglutination ergibt. Ist bei einer Serumverdünnung von $^1/_{200}$ noch eine deutliche Agglutination zu sehen, so werden weitere Verdünnungen hergestellt; das Patientenserum wird dann $^1/_{100}$ verdünnt und dann etwa nach folgendem Schema verfahren:



Agglutino-Sedimentoskop nach Messerschmidt.

Fig. 10b.

Patientenserum ($^1/_{100}$ verdünnt) . . .	0,3	0,25	0,2	0,15	0,1	0,05
Physiologische Kochsalzlösung . . .	0,5	0,55	0,6	0,65	0,7	0,75
Ty. Bazillenaufschwemmung	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
	Ty. $^1/_{333}$	Ty. $^1/_{400}$	Ty. $^1/_{500}$	Ty. $^1/_{666}$	Ty. $^1/_{1000}$	Ty. $^1/_{2000}$

Bewertung des Untersuchungsresultats: Eine negative Gruber-Widalsche Reaktion spricht nicht gegen Typhus; ein positiver Ausfall ist in hohem Maße spezifisch für Typhus, ohne indessen absolut beweisend zu sein. Agglutinationen bis $^1/_{100}$ werden außer bei Typhus gelegentlich, wenn auch selten, bei Tuberkulose, Gelbsucht, Ruhr beobachtet. Leute, die gegen Typhus geimpft sind, zeigen kurz nach der Impfung häufig hohe Agglutinationstiter. Ferner ist zu beachten, daß die Agglutination des Serums oft jahrelang nach überstandenem Typhus noch positiv bleiben kann.

Bei einer klinisch unsicheren fieberhaften Krankheit kann daher durch diese von früher her noch bestehende Eigenschaft des Blutes ein Typhus vorgetäuscht

*) Zentralbl. f. Bakt., Bd. LXIV, Referate (Verh. der Freien Vereinigung f. Mikrobiologie, S. 87).

**) Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. XIII, S. 380.

werden; jedenfalls aber ist das positive Ergebnis der Gruber-Widalschen Reaktion ein sehr wichtiges (ja das wichtigste) Hilfsmittel bei Stellung der Diagnose. Ist zu Beginn der Krankheit die Reaktion nur schwach positiv oder gar negativ — positiv fällt sie meist erst in der zweiten Krankheitswoche aus und manchmal noch später — und bestehen noch Zweifel an der Typhusdiagnose, so empfiehlt es sich, nach einigen Tagen eine zweite Blutprobe einzusenden. Das Steigen des Agglutinationstiters während der Krankheit ist jedenfalls in sehr hohem Maße verdächtig für Typhus. Nur bei den gegen Typhus Schutzgeimpften und bei Leuten, die früher Typhus überstanden haben, ist auch bei anderen fieberhaften Erkrankungen ein Steigen des Agglutinationstiters beobachtet worden.

II. Züchtung der Typhusbazillen aus dem Blut (s. auch oben S. 551).

Der vom Serum abzentrifugierte Blutkuchen wird in ein Röhrchen mit steriler Conradi-Kayserscher Galle (fertig zu beziehen von F. u. M. Lautenschläger, Berlin und E. Merck, Darmstadt) gebracht und in diesem 24 Stunden bebrütet. In gleicher Weise kann man bei der zur Gewinnung des Blutserums ausgeführten Venenpunktion 3—5 ccm Blut in ein gleiches Galleröhrchen einlaufen lassen. Die Methode ist der ersteren entschieden vorzuziehen, da die Galle die Gerinnung des Blutes verhindert, das Blut auflöst und ein für Typhusbazillen elektiver Nährboden ist. Von den Blutgallekulturen werden nach 12-, dann 24—48—72stündiger Bebrütung je 1—2 ccm auf Endoplatten (Durchmesser ca. 20 cm) ausgegossen. Darnach wird die Flüssigkeit mit einem Glasspatel gleichmäßig über die Oberfläche der Platte verteilt. Bessere Resultate erzielte Hassel — besonders bei Schutzgeimpften — mit größeren Blutmengen (25 cm), die er auf mehrere Galle-Röhrchen verteilt.

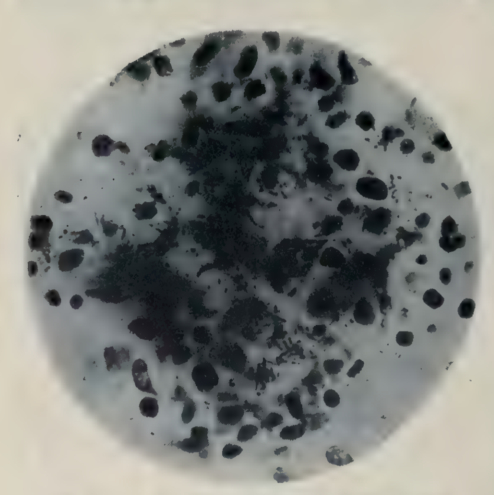


Fig. 11. Bazillennester im Milzschnitt. (1100mal vergrößert.) Nach einem Mikrophotogramm (Zettnow).

P. Schmidt nimmt 20 bis 25 cm Blut auf 3 Galle-Bouillonkölbchen mit je 20 ccm (10 ccm Bouillon, 10 ccm Galle) Inhalt (für den Versand Röhrchen der Firma Goetz, Leipzig).

Die Verwendung des Galle-Bouillongemisches (10,0 ccm) hat den Vorzug vor der Galle allein, daß mehr Bazillen angehen und diese obendrein besser angereichert werden. Im Falle einer Verunreinigung, die mit der ersten Aussaat festgestellt wird, erfolgt sodann eine weitere Aussaat auf Malachitgrünagar in möglichst großer Menge eventuell mit nachfolgender Abschwemmung nach Lentz-Tietz.

Die so behandelten Platten bleiben bis zum völligen Trockensein der Oberfläche offen stehen und kommen dann auf 20—24 Stunden in den Brutschrank. Nach dieser Zeit erfolgt die Untersuchung auf Typhus- (bzw. Paratyphus)kolonien in gleicher Weise wie bei der früher besprochenen Untersuchung der Stuhl- und Urinplatten. Die Blutzüchtung ist meist nur im Beginn der Erkrankung, in den ersten beiden Wochen, positiv, und zwar: Blut-Gallekulturen in etwa 90% und mehr. Wiederholt wurde beobachtet, daß, während die Widalsche Reaktion negativ ausfiel, die Züchtung aus dem Blutkuchen ein positives Ergebnis hatte.

Der Befund von Typhusbazillen im Blute ist für Typhus beweisend.

Bei **Untersuchung von gefärbten Schnitten** der Milz ist die Lagerung der Typhusbazillen in Herden oder Nestern äußerst charakteristisch. Um große Herde zu erzielen, wird die frische Milz in ein sublimatgetränktes Tuch — zur Verhütung der Fäulnis — gewickelt, 6—12 Stunden in den Brutschrank gelegt.

In dieser Zeit findet eine reichliche Vermehrung der Typhusbazillen statt. Es wird sodann die Färbung usw. vorgenommen.

Die Bazillennester (s. Fig. 11) findet man am leichtesten bei schwacher Vergrößerung; sie sind bei Färbung mit Löfflerschem Methylenblau als himmelblaue, bei Thioninfärbung als leuchtend violette, mit Karbolfuchsin als glänzend rote Flecken sichtbar.

Aktive Immunisierung. — Schutzimpfung.

Die Möglichkeit einer aktiven Immunisierung der Versuchstiere gegen die Typhusinfektion steht außer Zweifel. Ebenso läßt sich eine aktive Immunisierung beim Menschen durchführen.

R. Pfeiffer und Kolle waren die ersten, welche das Problem der Typhusschutzimpfung beim Menschen in Angriff nahmen (1896). Als Impfstoff verwendeten sie eine in physiologischer Kochsalzlösung hergestellte Aufschwemmung von 18stündigen Typhusbazillenagarkulturen, die durch $1\frac{1}{2}$—2stündige Erhitzung auf 60° abgetötet waren. Zur Haltbarmachung wurde eine 0,5 %ige Phenollösung zugesetzt. Als erste Impfdosis wird eine Normalöse (2 mg) empfohlen. Der auf Sterilität geprüfte Impfstoff wird subkutan an der vorderen Brustwand zwischen Schlüsselbein und Brustwarze injiziert. Zur Erzeugung einer hohen und längerdauernden Immunität wird in 8—10 tägigen Zwischenräumen eine zweite und dritte Impfung mit der doppelten resp. dreibis vierfachen Dosis vorgenommen. Die lokalen Erscheinungen, die nach der Impfung aufzutreten pflegen und 2—3 Tage dauern können, bestehen in Rötung, Schwellung, Druckempfindlichkeit und Schmerzhaftigkeit der Impfstelle. Die Allgemeinerscheinungen, die nur etwa 1 Tag dauern, äußern sich in gelegentlichen Temperatursteigerungen bis zu 39,5°, Kopfschmerz und Erbrechen. Die Reaktion nach der zweiten und dritten Impfung ist meist weniger stark als die nach der ersten. Die immunisatorische Wirkung der Impfung läßt sich an dem Verhalten des Serums der Geimpften verfolgen; sowohl der Agglutinationstiter, wie der bakterizide Titer zeigt schon etwa 10 Tage nach der Impfung eine beträchtliche Steigerung. Das Serum normaler Menschen ist nicht imstande, in einer Dosis von 0,5 ccm ein Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Einspritzung der 10fach tödlichen Dosis lebender Kultur zu schützen, das Serum von Schutzgeimpften schützt etwa 10 Tage nach der Impfung bereits in einer Menge von 0,01—0,05 ccm. Der Agglutinationstiter steigt von 0,1 ccm auf 0,01—0,02 ccm.

Die Engländer (Wright) benutzten bei 60° abgetötete, mit 0,5 % Phenol versetzte, 24—48 Stunden alte Typhus-Bouillonkulturen, die nach einer besonderen sehr subtilen Methodik standardisiert wurden. Sie führten diese Impfung bei den Kolonialtruppen in Indien, Malta und Südafrika in großem Maßstabe praktisch durch. Auch die Amerikaner haben diese Methode vielfach zur Schutzimpfung ihrer Truppen benutzt.

Die Erfahrungen, die in den Jahren 1904—1907 bei den in Südwestafrika kämpfenden deutschen Truppen mit dem Pfeiffer-Kolleschen Impfstoff gemacht wurden, waren günstig. Auch bei großer Vorsicht in der Verwertung der vorliegenden Statistiken (Kuhn, Musehold) ist festzustellen, daß bei den Geimpften mehr leichte und weniger schwere Fälle als bei den Ungeimpften vorgekommen sind, und daß auch die Mortalität bei ersteren um die Hälfte geringer gewesen

ist als bei den Ungeimpften. Dabei ist zu berücksichtigen, daß in Südwestafrika besonders ungünstige Verhältnisse vorgelegen haben. Sehr günstig lauten auch die Berichte der Engländer über den Wert des Wrightschen Schutzimpfungsverfahrens. Nach Leishman sind unter den seit 1904—1908 in den Tropen befindlichen Kolonialtruppen von den Nichtgeimpften 30,4%, von den Geimpften trotz gleicher Infektionsgelegenheit dagegen nur 5,39% erkrankt. Von den Erkrankten starben Geimpfte 8,9%, Ungeimpfte 16,9%.

Bei diesen Impfungen sind jedoch ziemlich allgemein beträchtliche Reaktionen beobachtet worden, wie sie oben geschildert sind. Sie beeinträchtigen natürlich den praktischen Wert der Impfungen erheblich. Es sind deshalb von verschiedenen Autoren modifizierte Impfstoffe angegeben worden, welche den Vorteil geringerer Reaktionen bei besserer Wirkung besitzen sollen. Die Amerikaner verwenden nach Russel Kochsalzaufschwemmungen, die nicht bei 60°, sondern nur bei 56° (1 Stunde) abgetötet wurden; die Engländer (Leishman) Bouillonimpfstoff, der bei 53° (1 Stunde 10 Minuten) abgetötet worden ist. Durch die Erniedrigung der Abtötungstemperaturen soll die antigene Eigenschaft des Impfstoffes gesteigert und die Heftigkeit der Reaktionen herabgesetzt werden. Die Erfahrungen der Amerikaner mit dem Russelschen Impfstoff waren außerordentlich günstige, so daß die Typhusschutzimpfung jetzt für ihre Truppen und auch für die Marine obligatorisch ist. Nach den amerikanischen Berichten ist seit Beginn der obligatorischen Impfungen im Jahre 1908 die Zahl der Typhuserkrankungen in der nordamerikanischen Armee von Jahr zu Jahr gesunken.

Immerhin sind auch hier heftige Impfreaktionen bei einer Zahl der Geimpften aufgetreten.

Vincent benutzt mit anscheinend gutem Erfolg nicht durch Hitze, sondern durch Äther abgetötete, in Kochsalzlösung aufgeschwemmte Typhusbazillen. Der Impfstoff wird polyvalent, d. h. aus mehreren verschiedenen Kulturen, hergestellt. Die Nebenerscheinungen sollen gering sein. Fornet benutzt einen eiweißarmen Impfstoff. Er verwendet zu diesem Zweck in Langendorfscher, 5% Pepton enthaltender Salzlösung gezüchtete 24stündige Typhuskulturen, welche durch einstündige Erwärmung auf 55° abgetötet sind und dann zur Entfernung der Abbaustoffe und Peptone einige Tage gegen dieselbe Nährflüssigkeit ohne Peptonzusatz dialysiert werden.

Endlich hat in den letzten Jahren ein Impfstoff von Metschnikoff und Besredka Anwendung gefunden, der aus lebenden, durch Typhusimmunserum sensibilisierten Typhusbazillen besteht. Diese Impfung soll sich an Schimpansen und Menschen ausgezeichnet bewährt haben. Die Bazillen sollen in kürzester Zeit aus dem Blut verschwinden, die lokale Reaktion fehlt und die Allgemeinreaktion ist verschwindend. Unseres Erachtens dürfte aber die Gefahr der Infektion und Schaffung von Bazillenträgern doch die größte Vorsicht gebieten.

Im Weltkriege hat man bei uns und den verbündeten Heeren die Schutzimpfung nach dem etwas modifizierten Pfeiffer-Kolleschen Verfahren durchgeführt. Auch bei den feindlichen Armeen ist die Durchführung der Typhusschutzimpfung nach diesem oder jenem Verfahren wohl überall erfolgt. Der Typhusimpfstoff wird bei uns folgendermaßen hergestellt:

Es werden nur möglichst frische Agarkulturen verwandt, die unter Mischung mehrerer verschiedener Stämme mit physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt werden. Die Abschwemmung wird so eingestellt, daß in 1 ccm $^1/_3$ Öse Typhusbazillen enthalten ist. Die Abtötung erfolgt durch 2stündige Erhitzung im Wasserbade auf 55° C. Der Typhusimpfstoff wird zur Vermeidung gröberer Bröckelchen

durch sterile Glaswolle filtriert. Nach Prüfung auf Sterilität wird soviel Karbol zugesetzt, daß der gebrauchsfertige Impfstoff höchstens 0,5% Karbol enthält. Der Impfstoff wird in Flaschen von 20, 50 und 100 ccm, welche mit Glas- oder Gummistopfen verschlossen sind, abgefüllt. Auf die Flaschen kommen Etiketten, welche enthalten:

1. Typhusimpfstoff,
2. Menge in Kubikzentimetern,
3. Zeitpunkt der Herstellung,
4. Name des Herstellers usw.

Der Impfstoff darf nicht über 6 Monate alt sein, da er sonst an Wirksamkeit verliert. Es sollte in der Praxis nur mehrere Wochen abgelagerter Impfstoff verwendet werden, da ganz frisch hergestellter Impfstoff stärkere örtliche und allgemeine Reaktionen hervorruft (R. Weber). Der Impfstoff wird vor der Abgabe auf seine Dichtigkeit und Keimfreiheit geprüft.

Es werden drei Impfungen (0,5, 1,0, 1,0 ccm) in einem Intervall von etwa 8 Tagen vorgenommen. Da eine Trennung der immunisierenden von den giftigen Substanzen nicht möglich ist, zeigt der Impfstoff eine gewisse Giftigkeit. Die Lokal- und Allgemeinreaktionen (s. o.) sind aber erträglich und viel geringer als bei dem ursprünglichen Verfahren von Pfeiffer und Kolle, so daß auch die Dienstfähigkeit der Mannschaften nur in vereinzelten Fällen und nur für kürzeste Zeit beeinträchtigt wird. Die Impfungen müssen alle 6 Monate wiederholt werden.

Eine sogenannte „negative Phase" (Wright), d. h. eine größere Empfänglichkeit gegenüber der Infektion unmittelbar nach der Impfung ist nicht erwiesen, wie statistische Erhebungen (Hünermann) und experimentelle Untersuchungen (Pfeiffer und Friedberger) ergeben haben. Wenn kurz nach der Impfung Erkrankungen an Typhus beobachtet werden, so muß man annehmen, daß diese Leute bereits infiziert waren. Latente Infektionen scheinen durch die Impfung rascher manifest zu werden.

Was die Impfschädigungen betrifft, so soll bei den vielen Millionen Einspritzungen des Impfstoffes ein Todesfall beobachtet sein, aber auch hier ist der Beweis nicht sicher erbracht, daß er mit der Impfung zusammenhängt. Auch die sogenannte „Kriegsnephritis" hat mit der Impfung nichts zu tun. Die Impfung ist sicher ungefährlich.

Die Erfolge der Typhusschutzimpfung bestehen nach unseren Erfahrungen im Weltkriege in der Verringerung der Morbidität und in der sehr auffallenden Milderung des ganzen Krankheitsverlaufes. Hier und da wurden aber auch schwere Fälle beobachtet, vor allem bei solchen Leuten, die nicht regelmäßig schutzgeimpft waren oder bei denen die letzte Impfung schon zu weit zurück lag. Auch die Mortalität wird durch die Impfung herabgesetzt. Die Mortalität bei früher nicht Geimpften betrug nach Untersuchungen von Hünermann im Weltkriege bei uns etwa 9,62%: nach der ersten Einspritzung betrug sie nur 8,7%, nach der zweiten 6,6%, nach der dritten 5,3%, nach der Wiederholung nur 2,6%. Bei dem Seuchenlazarettpersonal betrug sie bei den Ungeimpften 20%, bei den Schutzgeimpften 6,42%.

Umfangreiches und abschließendes statistisches Material liegt begreiflicherweise noch nicht vor, so daß ein endgültiges Urteil zur

Zeit noch nicht abgegeben werden kann. Meist fehlt eine größere Anzahl von Kontrollpersonen, die, ohne geimpft zu sein, unter den gleichen Bedingungen gelebt haben, wie die Geimpften. Besonders beweisend für die Wirksamkeit der Schutzimpfung scheinen die in einer Großstadt im besetzten Gebiete gemachten Beobachtungen zu sein, die gleichsam ein Experiment im großen darstellen. Infolge einer Infektion der Wasserleitung erkrankten dort über 1000 der nicht geimpften Einwohner und es starben 17 %, während von den geimpften Besatzungstruppen nur sehr wenige erkrankten und keiner gestorben ist. Genaue Zahlenangaben liegen allerdings leider nicht vor.

Auf Grund der bisher vorliegenden Tatsachen muß man verlangen, daß die Schutzimpfung im Felde zwangsweise durchgeführt wird, ohne daß aber die sonst erprobten hygienischen Maßnahmen zur Bekämpfung des Typhus außer acht zu lassen sind.

In Friedenszeiten kommt bei uns in Deutschland eine allgemeine Zwangsimpfung wohl nicht in Frage; dazu ist glücklicherweise auch die Typhusgefahr zu gering. Doch wird sie unter besonderen Verhältnissen, beim Militär vielleicht im Manöver, besonders in Gegenden mit endemischem Typhus, mit Vorteil anzuwenden sein.

Auch bei Ausbruch größerer Epidemien kann sie unter bestimmten Umständen in Frage kommen. Empfehlenswert ist sie auf jeden Fall für Krankenpfleger, Laboratoriumsdiener, Desinfektoren und Ärzte. —

Es muß noch einmal ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß es unter dem Einfluß der Schutzimpfung vielfach äußerst schwierig ist, bei den geimpften an Typhus erkrankten Personen die Diagnose zu stellen, da diese Fälle häufig nicht mehr das klinische Bild des Typhus zeigen (Typhus abortivus, levissimus, „mitigiertes Typhoid"). Die Temperaturkurve ist z. B. vielfach gar nicht charakteristisch. Es fehlt die allgemeine Prostration. Die Milz zeigt nach der Schutzimpfung häufig lange Zeit noch eine Schwellung, sogt „Impfmilz" (Goldscheider). Ebenso ist die Widalsche Reaktion bei den Geimpften häufig längere Zeit positiv und verliert dadurch erheblich an ihrem diagnostischem Wert. Die Züchtung der Typhusbazillen aus den Fäzes gelingt seltener und der Nachweis in der Blutgalle versagt häufig wahrscheinlich infolge der durch die Impfung erhöhten bakteriziden Wirkung des Blutes. Verimpfung größerer Mengen (bis 25 ccm) auf Galleröhrchen (resp. Galle-Bouillonröhrchen) — in refracta dosi — gibt aber in diesen Fällen bessere Resultate (P. Schmidt, Hassel).

Serumtherapie und Bakteriotherapie.

Eine Serumtherapie des Typhus ist von verschiedenen Autoren (Chantemesse, Meyer und Bergell, Kraus und v. Stenitzer, Lüdke) versucht worden, doch sind die Ergebnisse zur Zeit nicht derart, daß eine solche spezifische Therapie allgemeine Anerkennung und Anwendung gefunden hätte. Meist wurden Pferde oder Ziegen mit Typhuskulturen, Bouillonfiltraten, Agarkulturextrakten usw. vorbehandelt und das Serum dieser Tiere Typhuskranken teils subkutan in kleinen Dosen, teils intravenös in größeren Dosen (10—60 ccm) eingespritzt. Einige Autoren berichten über Abfall des Fiebers, Rück-

gang der Benommenheit, Kräftigung der Herztätigkeit und Besserung des Allgemeinbefindens. Irgendwelche schädlichen Folgen wurden auch nach Injektion großer Serumdosen nicht beobachtet.

Neuerdings hat man auch die spezifische Behandlung während der Krankheit durch aktive Immunisierung (Bakteriotherapie) mit wiederholten Einspritzungen kleiner Mengen von abgetöteten Typhusbazillen (event. mit Beigabe von Immunserum) mehrfach angewandt (Petruschky, Fornet, Goldscheider usw.). Ob diese Methode eine praktische Bedeutung erlangen wird, muß abgewartet werden.

Verbreitung und Epidemiologie.

Der Abdominaltyphus ist anscheinend seit Jahrhunderten in allen Teilen Europas endemisch gewesen. Nach dem Statistischen Jahrbuch für das Deutsche Reich 1913 starben von 100000 Personen 1910 an Typhus in:

Deutschland	4,0
Österreich	12,0
England und Wales	5,3
Irland	6,2
Schweiz	4,1
Belgien	10,4
Niederlande	5,3
Rußland	23,9

In den letzten Jahrzehnten ist der Unterleibstyphus die wichtigste Kriegsseuche gewesen, an welcher im Kriege 1870/71 allein 73396 Mann (= 93,1 ‰ der Iststärke) erkrankten und 8789 Mann (= 11,51 %) starben. Während des Burenfeldzuges 1899/1900 kamen im englischen Heer 42471, im Kriege gegen Japan in der russischen Armee etwa 30000 Typhusfälle in Zugang. Von dem deutschen Expeditionskorps in Südwestafrika starben in den Jahren 1904/07 555 Mann an Typhus bei einem Gesamtzugang von 4700 Typhusfällen.

Von einer „ursprünglichen Heimat" der Seuche, von der aus eine Verbreitung in bisher ganz freie Wohngebiete stattgefunden hätte oder von der aus größere epidemische Invasionen von Zeit zu Zeit erfolgt wären, wie etwa bei der Cholera, kann man beim Typhus nicht reden. Wohl gibt es auch beim Typhus größere und kleinere Epidemien mit explosionsartigem Ausbruch, aber sie lassen sich mehr oder weniger lokal beschränken. Der Typhus hat als Seuche keinen akuten, sondern mehr einen chronischen Charakter. Meist sind es mehr einzelne Ortschaften, ja einzelne Häuser, in denen er sich einnistet und von hier allmählich weiter kriecht. Je besser die hygienischen und sozialen Zustände eines Landes, um so weniger hat es unter Typhus zu leiden.

Seit Verbesserung der Wasserversorgung und Kanalisation ist der Typhus in den großen Städten selten geworden, ja fast ganz verschwunden. Auf dem Lande ist er aber noch weit verbreitet. Wenn auch auf dem Lande die Trinkwasserverhältnisse sich in den letzten Jahren vielfach gebessert haben, so ist es doch hier kaum möglich, die Beseitigung der für Dungzwecke äußerst wertvollen Fäkalien so zu gestalten, daß sie zu Infektionen keine Veranlassung mehr geben. Manche ländliche Bezirke sind besonders stark verseucht. Diese er-

scheinen auf den ersten Blick häufig zunächst typhusfrei, da bei der alteingesessenen Bevölkerung Typhus nicht beobachtet wird. Bei näherer Betrachtung stellt sich aber heraus, daß die Menschen in ihrer Jugend Typhus durchgemacht und dadurch eine Immunität für ihre spätere Lebenszeit erworben haben. Man findet dann in diesen Gegenden die Typhuserkrankungen bei *Kindern* und zugereisten Personen. Diese Erscheinung ist charakteristisch für den *endemischen Typhus* (s. oben Immunität, S. 556).

Epidemiologisch interessant ist, daß die Typhuskurve im *Sommer* und *Herbst* (besonders im September) stets ansteigt. Die Ursache ist nicht ganz klar. Daß in der heißen Jahreszeit die Disposition zu Darmerkrankungen zunimmt, ist ja eine bekannte Tatsache. Vielleicht ist der Genuß von Obst, Salat, das reichliche Trinken von Wasser usw. mit zu beschuldigen. Vermutlich wird dadurch die Aggressivität der Typhusbazillen gesteigert.

Wenn auch die Ansteckungsmöglichkeiten des Typhus außerordentlich mannigfaltig sind, so muß doch betont werden, daß die epidemiologische Spur in letzter Linie immer wieder auf den Typhusbazillen *ausscheidenden Menschen als die Quelle neuer Typhusfälle* hinweist. Von erkannten und mehr noch von unkannten (leichten) Typhusfällen erfolgen bei Nichtbeachtung der hygienischen Vorschriften immer wieder neue Ansteckungen. Die Exkrete des Typhuskranken oder Typhusbazillenträgers im weitesten Sinne des Wortes sind es, die neue Infektionen vermitteln. Hier kommen vor allem die *Fäzes*, dann der *Urin*, in selteneren Fällen der *Auswurf* von Patienten mit Typhuspneumonien oder Bronchitiden gelegentlich der *Eiter* posttyphöser Abszesse als Verbreiter der Krankheit in Betracht. Dabei ist es gleichgültig, ob die Ansteckung direkt von Person zu Person oder durch Nahrungsmittel, Gebrauchsgegenstände, Wasser, Milch usw. erfolgt. Die Infektionsmöglichkeit ist dann vorhanden, wenn Typhusbazillen auf irgendeine Weise in den Verdauungskanal gelangen.

Unter 10149 im Gebiet der Typhusbekämpfung beobachteten Typhusfällen wurden 5889 (= 58%) auf ihren Ursprung zurückgeführt. Die Übertragung erfolgte durch:

1.	Kontakt	in 4202	Fällen
2.	Wasser	„ 399	„
3.	Milch	„ 309	„
4.	Andere Nahrungsmittel	„ 141	„
5.	Wäsche	„ 39	„
6.	Krankenpflege	„ 108	„
7.	Jauche und Abortinhalt	„ 26	„
8.	Laboratoriumsinfektionen	„ 11	„
9.	Verschiedene andere Übertragungen	„ 40	„
10.	Einschleppung von außerhalb des Untersuchungsgebietes	„ 614	„
		5889	

(nach *Prigge*).

Die häufigen unaufgeklärten Fälle (= 42%) müssen größtenteils mit unerkannt gebliebenen *Bazillenträgern* in Zusammenhang gebracht werden.

Nicht bloß die Kranken, auch die Rekonvaleszenten und Gesunden bilden unter Umständen Ansteckungsherde. Es kommen hier vor allen Dingen die Bazillenträger in Betracht. Im Vordergrunde steht die Frage, ob wir es mit einem chronischen Ausscheider, der für seine Umgebung eine dauernde Gefahr sein kann oder mit einem vorübergehend Bazillen beherbergenden Menschen zu tun haben. Letztere sind Leute aus der Umgebung von Typhuskranken, die durch den Mund gelegentlich aufgenommene Typhusbazillen mit dem Darminhalt ganz vorübergehend ausscheiden, ohne daß diese den betreffenden Menschen krank machen. Sie passieren gleichsam als Fremdkörper den Darmkanal. Solche Fälle sind aber selten. Sie werden „temporäre Ausscheider" oder „Zwischenträger" genannt.

Gewöhnlich handelt es sich aber wohl um Leute, die einen, wenn auch leichten, Typhus durchgemacht haben.

Die Ausscheidung der Typhusbazillen ist gewöhnlich innerhalb 10—12 Wochen nach Beginn der Erkrankung beendet.

Doch gibt es auch sogenannte „Spätausscheider", die eventuell länger — bis zu mehreren Monaten — Typhusbazillen ausscheiden, um sie dann endgültig zu verlieren. Am wichtigsten und gefährlichsten sind die Dauerausscheider, die unbegrenzt während ihres ganzen Lebens Typhusbazillen nach außen entleeren. Die schwerwiegende Diagnose der Dauerausscheidung darf natürlich nur auf Grund mehrmaliger, durch einen längeren Zeitraum getrennter Untersuchungen gestellt werden.

Leute, die dauernd Typhusbazillen ausscheiden — also chronische Bazillenträger — aber angeblich keinen Typhus durchgemacht haben, gibt es wohl nicht; es handelt sich in solchen Fällen wohl stets um Personen, die latent typhuskrank gewesen sind (Typhus ambulatorius). Sie sind bezüglich ihrer Gefahr ebenso zu beurteilen, wie die Personen, die nach dem Überstehen eines regelrechten Typhus zu dauernden Ausscheidern der Typhusbazillen werden. In allen diesen Fällen von Stuhldauerausscheidung handelt es sich um eine chronische, durch Typhusbazillen hervorgerufene Entzündung der Gallenblase und Gallengänge (Forster).

Wenn die Typhusbazillen sich in der Gallenblase festgesetzt haben, so finden die Bakterien hier die günstigsten Bedingungen für ihre Fortentwicklung; die von ihnen gesetzten entzündlichen Veränderungen heilen nicht aus und werden chronisch. Ein Teil der an Typhus Erkrankten wird durch Fortbestehen typhöser Veränderungen am Gallensystem über die Rekonvaleszenz hinaus und durch Übergang der Entzündung in ein chronisches Stadium zu Dauerausscheidern. Bei der Obduktion findet man in der Regel Typhusbazillen in der Gallenblase und in deren Wand, die meist schwartig verdickt erscheint (s. Fig. 12). Auch die positiven Bakterienbefunde bei Cholecystitis typhosa und in Gallensteinen selbst sprechen für diese Annahme. Es kommt die Infektion von embolischen Bazillenherden der Gallenblasenwand als auch vom Lebergewebe selbst in Frage; welcher Modus der häufigere ist, ist noch nicht aufgeklärt.

Die Typhusbazillen wuchern dann in der Galle und werden von hier kontinuierlich oder schubweise (periodisch) in den Darm entleert, so daß die betreffenden Personen erst bei fortgesetzten wiederholten Untersuchungen als Dauerausscheider erkannt werden. Es wer-

den bisweilen große Pausen (2—5 Monate) zwischen den positiven Befunden beobachtet. In einem Falle konnten bei täglicher Untersuchung 52 negative zwischen 2 positiven Befunden festgestellt werden (Hirschbruch).

In 1 g Stuhl von Bazillenträgern konnten 32,4 bis 259,5 Millionen Typhusbazillen nachgewiesen werden (Hirschbruch). Die Ausscheidung ist besonders groß, wenn die Bazillenträger an Durchfällen leiden. Über die Zahl der von einem Bazillenträger ausgeschiedenen Typhusbazillen gibt auch die oben abgebildete Endoplatte, die durch direkten Ausstrich nach Malachitanreicherung gewonnen wurde, eine interessante Auskunft (s. oben S. 540). Nach den Untersuchungen von Conradi, Drigalski und Lentz werden etwa 3—5% der Typhuskranken zu Dauerausscheidern, und so muß man daran denken, daß besonders begünstigende Momente für das Zustandekommen eine Rolle spielen. Meist sind Frauen unter den Bazillenträgern vertreten.



Fig. 12. Gallenblase eines Typhusbazillenträgers (nach einem Original gezeichnet von Weltz).

Forster machte darauf aufmerksam, daß bei chronischem Ausscheidern und Erkrankungen der Gallenwege das Verhältnis zwischen Frauen und Männern das gleiche ist und daß daher die Gründe für die Entstehung beider Leiden die gleichen seien. Bei Abwesenheit von Bazillen und ohne Entzündung können sich durch einfache Gallenstauung Cholestearinsteine bilden. Bei Frauen wird diese Stauung durch die Einwirkung des Korsetts sowie durch Schwangerschaft begünstigt (Enteroptose usw.). Daher erkranken Frauen viel häufiger an Gallensteinen als Männer.

Klinische Erscheinungen von seiten der Gallenblase fehlen meist gänzlich. Die Steine werden nicht selten als Nebenbefund bei Obduktionen festgestellt. 4—6% aller Menschen beherbergt Gallensteine. 90% von ihnen sind ohne Beschwerden. Geraten nun Typhusbazillen bei Anwesenheit von Gallensteinen in die Gallenwege, was bei der großen Anzahl von Gallensteinkranken häufig vorkommt, so sind chronische Entzündungen und dauernde Ansiedelung von Typhusbazillen die Folge. Das latente Vorhandensein der Gallensteine prädisponiert gewissermaßen zu chronischer Dauerausscheidung. Dafür spricht auch, daß ebenso wie die Disposition zu Gallensteinen auch die Disposition, zum chronischen Bazillenträger zu werden, mit dem Alter zunimmt (Prigge, Fornet). Kinder werden selten zu Bazillenträgern. Nach Prigge haben Kinder im Alter von 1—14 Jahren eine ca. 60mal

so große Sicherheit, die Bazillen nach Überstehen des Typhus zu verlieren, als Erwachsene im Alter von 60—74 Jahren.

Auch ist das Zahlenverhältnis der Frauen zu den Männern unter den latenten Gallensteinträgern wie bei den Typhusdauerträgern das gleiche (ca. 4 : 1). Unter den Frauen sind 82% verheiratet, ledig 18%. Epidemiologisch ist diese starke Beteiligung der Frauen, besonders der Verheirateten, bei ihrer Tätigkeit im Haushalt und in der Wirtschaft für die Verbreitung des endemischen Typhus von Bedeutung.

Auch mit dem **Harn** können noch monate- bis jahrelang nach Ablauf der Erkrankung Typhusbazillen ausgeschieden werden.

Es ist schon oben auseinandergesetzt worden, wie man sich das Auftreten von Typhusbazillen im Urin zu erklären hat. Schädigungen der Niere und des Nierenbeckens, wie metastatische Herde, entzündliche Infarkte, Abszesse, die in der Niere, eventuell auch in der Prostata, Samenblase, Hoden während der Krankheit auftreten, können kürzere oder längere Zeit bestehen bleiben und die Bazillen dem Urin beimengen, wenn sich zwischen der Bazillenansiedelung und den ableitenden Harnwegen eine Kommunikation gebildet hat. Nicht selten kommt es dann zu einer sekundären Typhusbazillenzystitis und in diesen Fällen kann dann die Harnblase die Brutstätte der Typhusbazillen bilden. Ob Leute, die nicht typhuskrank waren, Urinbazillenträger werden, d. h. durch den Urin zeitweise Typhusbazillen ausscheiden können, erscheint uns höchst zweifelhaft. Die Dauerausscheidung von Typhusbazillen durch den Harn scheint — soweit man aus den bisherigen Erfahrungen schließen kann — nicht so häufig zu sein wie durch die Fäzes. Unter 378 Bazillenträgern des Typhusbekämpfungsgebietes waren nur 4 Urinausscheider, 187 = 52% nur Stuhlausscheider und 137 = 42% Stuhl- und Urinausscheider. Doch ist die Zahl der letzteren sehr viel geringer, da die getrennte sorgfältige Entnahme von Stuhl und Urin, besonders bei Frauen, in der Praxis recht schwierig ist.

Den Dauerausscheidern kommt eine g r o ß e B e d e u t u n g f ü r d i e E p i d e m i o l o g i e d e s T y p h u s zu. Da sie sich völlig gesund fühlen und auch keine objektiven Krankheitserscheinungen mehr aufweisen, werden im Verkehr mit ihnen alle bei Kranken sonst üblichen hygienischen Vorsichtsmaßregeln außer acht gelassen. Dazu kommt, daß mit einer oft lebenslänglichen Ausscheidung zu rechnen ist, da eine sichere Heilung bisher nicht geglückt ist. Es ist eine Ausscheidung bis zu 70 Jahren beobachtet worden.

Ü b e r a l l d a, w o d e r T y p h u s e n d e m i s c h h e r r s c h t, g i b t e s z a h l r e i c h e B a z i l l e n t r ä g e r. Wie oben erwähnt, werden bis zu 5% der Typhuskranken zu Dauerausscheidern. Bei einer Bevölkerungsziffer von rund 60 Millionen und einer Morbidität von 0,93‰ (K l i n g e r) würde sich die Zahl der jährlich neu hinzukommenden Dauerausscheider in Deutschland auf etwa 3000 belaufen (P r i g g e).

Die Häufigkeit solcher für die Umgebung gefährlicher „Dauerausscheider" wird in Wirklichkeit noch größer sein, da die Fälle gar nicht selten sind, wo der Typhus unter klinisch unklaren Erscheinungen verläuft, so daß die Diagnose während des ganzen Verlaufes der Erkrankung gar nicht gestellt wird. Neben dem Typhus ambulatorius, Typhus levissimus usw. läuft noch mancher echte Typhusfall unter falscher Flagge (Influenza, Darmkatarrh, „Magenverstimmung", „gastrisches Fieber" Rheumatismus usw.). Namentlich bei K i n d e r n

und bei Schutzgeimpften, wo die Erkrankung wesentlich leichter auftritt, wird oft die Diagnose verfehlt. Diese leichten und unerkannten Fälle sind für die Verbreitung des Typhus besonders gefährlich (s. unten).

Wenn man bedenkt, welche ungeheure Mengen von Bazillen die Bazillenträger in ihre ahnungslose Umgebung ausscheiden, ohne daß die Ansteckungsmöglichkeiten, wenigstens bei den unerkannten Bazillenträgern, durch irgendwelche hygienische Schutzmaßregeln auch nur einigermaßen kontrolliert werden, so ist ihre Gefährlichkeit ohne weiteres verständlich. Nistet sich in einer Ortschaft oder einem Hause der Typhus in der Weise ein, daß von Zeit zu Zeit immer wieder vereinzelte Fälle auftreten, so kann man sicher sein, daß bei einer systematischen Untersuchung aller Bewohner sich ein Dauerausscheider findet. Wenn in Gefängnissen, Irrenanstalten, Kasernen usw. der Typhus nicht verschwindet, so ist gewöhnlich ein Bazillenträger unter den Insassen. In einigen Dörfern an der Mosel, die als „Typhusnester" bekannt waren, kamen seit Jahren unaufgeklärte Typhusfälle vor. Es wurden daraufhin sämtliche Bewohner der Ortschaften bateriologisch durchuntersucht, wobei in dem einen Orte fünf, in dem anderen sieben Bazillenträger gefunden wurden, auf die sämtliche Erkrankungen in den letzten Jahren zurückgeführt werden konnten (Schumacher und Sporberg). Untersucht man systematisch ganze Ortschaften, in denen Typhus endemisch herrscht, und findet auf diese Weise die Bazillenträger heraus, so hört, wenn man die Träger unter sorgfältige hygienische Kontrolle stellt, der Typhus auf. Dafür lassen sich viele Beispiele anführen (Uhlenhuth, Fischer).

Von 917 Typhuserkrankungen im Südwesten des Reiches im Jahre 1913, von denen 402 genau aufgeklärt wurden, waren 226 = 56% mittelbar oder unmittelbar durch Bazillenträger bedingt. Es ist wohl sicher, daß die meisten unaufgeklärten Fälle auf nicht erkannte gesunde Bazillenträger zurückgeführt werden müssen.

Interessant ist die Zusammenstellung über die Dauerauscheider und Bazillenträger, welche Frosch nach den Daten der im Südwesten des Reiches arbeitenden Typhusbekämpfungsanstalten veröffentlicht hat. Darnach waren von den 6708 Personen, die im Laufe von 3 Jahren untersucht worden waren, 144 Personen = 2,15% vorübergehende Bazillenträger — Bazillenausscheidung bis zu 3 Monaten —, 160 Personen = 2,47% „Dauerausscheider" — Bazillenausscheidung länger als 3 Monate. Diese 310 Träger gaben während der genannten Zeit von 3 Jahren Anlaß zu 276 Infektionen — 215 sehr wahrscheinliche und 61 mutmaßliche. Eine besonders gefährliche Rolle in der Verbreitung des Typhus spielen Bazillenträger, die mit der Herstellung und Vertrieb von Nahrungsmitteln beschäftigt sind, wie Küchenpersonal, Nahrungsmittelhändler usw. Milchinfektionen durch Sammelmolkereien und einzelne Milchhandlungen sind ja leider recht häufig und werden wohl meist durch Bazillenträger hervorgerufen. Köchinnen, Kartoffelschälfrauen sind als Bazillenträgerinnen für Internate, Kasernen usw. oft verhängnisvoll geworden. Frosch konnte feststellen, daß von einer Köchin innerhalb von 8 Jahren 8 Familien infiziert wurden mit zusammen 24 Typhusfällen. Besonders lehrreich ist beifolgende Tafel von Wodtke, auf der die von Bazillenträgern gesetzten Infektionen nach Art eines Stammbaumes aufgezeichnet sind (Fig. 13 u. 14).

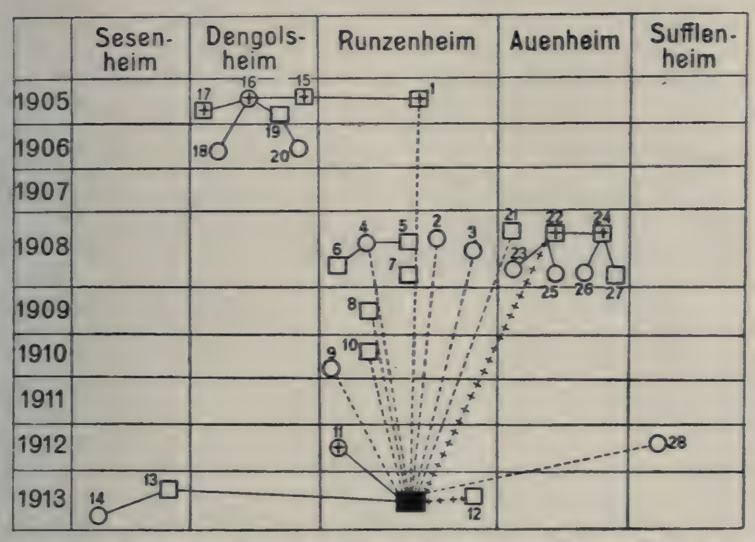


Fig. 13. Frau F. in Runzenheim. 1900 an Typhus erkrankt. Am 12. Dez. 1913 als Bazillenträgerin bakteriologisch festgestellt.

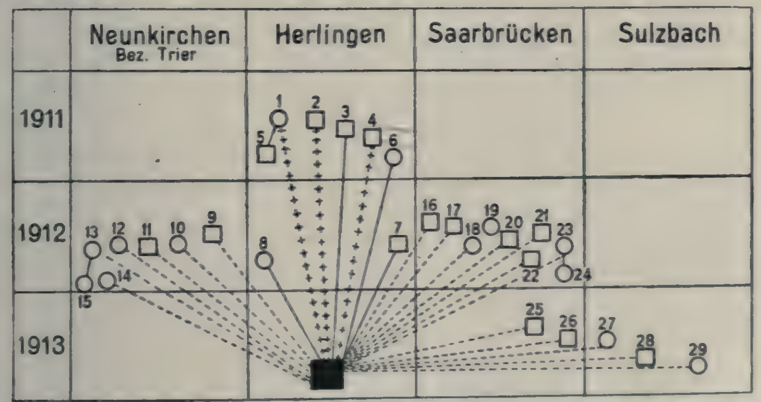


Fig. 14. Frau S. in Herlingen. 1911 an Typhus erkrankt. Am 8. Sept. 1913 als Bazillenträgerin bakteriologisch festgestellt.

Erklärung der Zeichen.

■ Weibliche Bazillenträger.
○ Männliche Typhuskranke.
□ Weibliche „
⊕ ⊞ Erkrankungen mit tödlichem Ausgang.
——— Typhusübertragungen auf Verwandte.
++++ „ „ Hausgenossen.
------- „ durch Milch.

*) Wodtke. Das preußische Gesetz, betreffend die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten, insbesondere die Bekämpfung des Typhus im Südwesten des Reiches. Zeitschrift für Medizinalbeamte. Festnummer zum 60. Geburtstage des Prof. Dr. Martin Kirchner.

Die Gefährlichkeit ist besonders groß bei Urinbazillenträgern, da die Möglichkeit der Verstreuung der Bazillen in der Außenwelt (Verseuchung von Brunnen und Wasserläufen) eine sehr große ist, dazu kommt, daß die Zahl der ausgeschiedenen Bazillen außergewöhnlich hoch ist. In 1 ccm Urin fand man 180 Millionen Typhusbazillen.

Die Bazillenträger spielen auch deshalb eine so verhängnisvolle Rolle, weil sie wegen der schubweisen Ausscheidung oft sehr schwer zu erkennen sind und, wie bereits hervorgehoben, häufig erst nach mehrfacher systematisch fortgesetzter Untersuchung als solche ausfindig gemacht werden.

Die Gefährlichkeit der Typhusbazillen eines Dauerausscheiders ist nicht nur für seine Umgebung erwiesen, sondern in seltenen Fällen auch für ihn selbst (Levy, Kayser). Es ist, besonders wenn der Körper durch ein anderes Leiden geschwächt ist, bisweilen eine Typhusseptikämie mit tödlichem Ausgang beobachtet (Kamm, J. Mayer, Bindseil usw.). Im allgemeinen sind aber die Bazillen für die Träger selbst harmlos.

Was nun im einzelnen die Verbreitungsweise des Typhus anbetrifft, so ist schon eingangs gesagt worden, daß von der alten miasmatischen und von der lokalistischen Theorie im Laufe der kritischen Erforschung des Typhus nicht mehr viel übrig geblieben ist. Der Boden kann nur insofern eine Rolle spielen, als sich Typhusbazillen unter Umständen Wochen ja einige Monate lang außerhalb des menschlichen Körpers in oberflächlichen Bodenschichten virulent erhalten — wenn sie sich auch dort nicht vermehren und „ausreifen". So kann es kommen, daß Typhuskeime besonders auf dem Lande, wo noch „sehr ungeniert mit den Fäkalien umgegangen wird (R. Koch), wo sie namentlich von den Kindern vielfach neben den Häusern, auf den Wegen usw. abgesetzt werden", mit auf diese Weise infizierten Bodenpartikelchen an den Füßen der Menschen in die menschlichen Wohnungen verschleppt werden und zu Infektionen Veranlassung geben. Diese Art der Übertragung spielt besonders im Felde eine Rolle (s. unten). Aus den mit Kot und Urin von Typhuskranken verunreinigten oberflächlichen Bodenschichten können die Krankheitskeime durch Niederschläge (Schneeschmelze), Überschwemmungen usw. gelegentlich in Brunnen und Quellen hineingespült werden. Ebenso kann Gemüse (Salat), das auf mit Typhusdejekten gedüngtem Boden gewachsen ist, unter Umständen als Infektionsquelle in Betracht kommen (s. unten). Doch ist das meist selten. Angeblich bei Erdarbeitern häufiger beobachtete Typhusfälle beruhten auf Kontakt durch einen Bazillenträger.

Der Mensch ist der einzig in Betracht kommende Wirt für die Typhusbazillen, sie würden als Art aussterben, wenn ihnen die Möglichkeit des Gedeihens im Menschen genommen würde. Eine Vermehrung der Bazillen in der Außenwelt oder im Tier kommt nicht vor. Der Mensch, bzw. seine, die Erreger enthaltenden Ausscheidungen, sind es, die die eigentliche Infektionsquelle darstellen.

Bei der Verbreitung des Typhus kommen praktisch hauptsächlich zwei prinzipiell verschiedene Arten der Übertragung in Betracht: 1. die direkte Übertragung von Person zu Person (Kontaktinfektion), wenn durch unmittelbare oder mittelbare Berührung mit dem Ansteckenden, d. h. durch seine Person oder durch Gegenstände, die ihm zum Gebrauch dienen, die Erreger übertragen werden. 2. Die indirekte Übertragung, wenn dies durch geeignete Vehikel

(Wasser, Nahrungsmittel usw.) geschieht. Doch ist zu betonen, daß diese Übertragungsarten häufig sich nicht scharf trennen lassen.

Bei der Kontaktinfektion erfolgt die Ansteckung von Person zu Person meist durch die mit den Ausleerungen beschmutzten Hände, durch welche die Typhusbazillen in den Mund gelangen. Eine bestimmte Zeit nach der Erkrankung eines Menschen am Typhus tritt in der Umgebung eine Neuerkrankung, dann nach Verlauf einer gewissen Zeit wieder eine auf usw., so daß sich an den einen Fall eine ganze Kette von neuen Fällen, immer in bestimmten Zeiträumen, anschließt. Dabei spielt die Virulenz und Menge der aufgenommenen Bazillen sowie die Empfänglichkeit der verschiedenen Menschen sicher eine bedeutsame Rolle.

Die meisten Ansteckungen erfolgen nach den Erfahrungen der Typhusstationen in dem ersten Stadium der Krankheit. Nach Klinger wurden von 812 Infektionen 183 während der Inkubation verursacht, während 187 auf die 1., 158 auf die 2., 116 auf die 3., 59 auf die 4., 34 auf die 5. und 75 auf die 6.—10. Krankheitswoche fallen. Am Ende der 10.—13. Woche ist der Kranke für seine Umgebung nicht mehr gefährlich, wenn er nicht Bazillenträger (Spätausscheider, Dauerausscheider) bleibt.

Die Häufigkeit der Infektionen in der 1. Woche beruht wohl darauf, daß die Krankheitserscheinungen in dieser Zeit meist noch gering sind und die Kranken infolgedessen noch frei mit ihrer Umgebung verkehren, wodurch die Typhusbazillen besonders leicht verbreitet werden. Epidemiologisch wichtig ist die Feststellung, daß schon in der Inkubation relativ häufig (12%) eine Ansteckung erfolgt, „Frühkontakt" (Conradi).

Gefährdet ist die ganze Umgebung des Kranken, am meisten natürlich diejenigen, die mit der Pflege des Kranken betraut sind. Die durch Hände vermittelte Berührung mit Fäzes, Harn, Sputum, Badewasser usw. ist besonders gefährlich. Erfahrungsgemäß kommen denn auch unter dem Pflegepersonal in Krankenhäusern und noch mehr in Privathäusern Kontaktinfektionen häufig vor. Daher werden auch Hausfrauen und Kinder besonders oft angesteckt. Enge unsaubere Wohnungen befördern die Infektionsgelegenheit.

Verschleppungen der Krankheitserreger können auch durch Gebrauchsgegenstände usw. stattfinden. Infektionen durch mittelbaren Kontakt (Eß- und Trinkgeschirre), Kleider, Wäsche, Sitzbretter und Türklinken der Aborte usw.) spielen aber eine geringere Rolle.

Besonders gefährlich sind die Leichtkranken (Typhus ambulatorius usw.), die — besonders auf dem Lande — gar nicht zur ärztlichen Kenntnis gelangen, vor allem die Kinder, bei denen der Typhus im allgemeinen sehr leicht verläuft und die beim Spielen oder in der Schule Gelegenheit haben, besonders durch ihre unsauberen Gewohnheiten, die Infektion weiter zu tragen.

Auch nach den im **Kriege** gemachten Beobachtungen steht die Kontaktinfektion für die Verbreitung des Typhus im Mittelpunkt des Interesses. Hat sich der Mann in einer Ortschaft infiziert, so schleppt er seinerseits die Typhuskeime weiter, von Ort zu Ort, und steckt in erster Linie seine Kameraden, vielfach aber auch die noch typhusfreie Zivilbevölkerung an. Diese selbst wird wieder eine ernsthafte Gefahr für die neuankommenden Truppen, die an- und abmarschieren-

den zahllosen Kolonnen und so fort, so daß ein echter Circulus vitiosus entsteht.

Bei schnellem Vorrücken der Truppen ist die Gefahr der Typhusverbreitung nicht so groß; es findet bald eine „Selbstreinigung“ statt, insofern die Kranken und Kränklichen zurückbleiben und die infizierten Quartiere verlassen werden. Anders bei längerem Liegen an einer Stelle. In den ständig belegten Ortschaften und in den Schützengräben wird die an sich schon größere Infektionsgefahr hauptsächlich durch Unsauberkeit erhöht. Maßgebend ist die Art, wie mit den Fäkalien umgegangen wird. Einwandfreie Latrinen sind hier von größter Bedeutung. Die Forderung nach derartigen Latrinen ist im Beginne eines Belagerungskrieges nicht immer leicht zu erfüllen. Es ist verständlich, daß in den ersten Tagen jede Arbeit darauf verwandt wird, die Schützengräben auszuheben und zu befestigen. Es dienen dann meist Granatlöcher als Latrinen. Da diese „Latrinen“ wegen des feindlichen Feuers kaum anders als nachts zugänglich sind, kommt es leicht zur Absetzung der Fäkalien an nicht dazu bestimmten Orten, infolgedessen zur Beschmutzung des Schuhzeugs und, bei der häufig bestehenden Schwierigkeit, ja Unmöglichkeit, sich zu waschen, auch

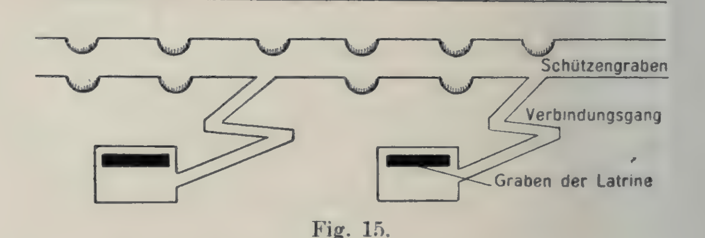


Fig. 15.

der Hände. Die Infektionsmöglichkeit steigert sich damit von Tag zu Tag und wird erst geringer, sobald die ausgehobenen Befestigungen Schutz genug bieten, an den Bau von Latrinen in den Schützengräben selbst herangehen zu können. In den Schützengräben und in den Unterständen ist natürlich die Gefahr der Verbreitung wieder eine recht erhebliche, besonders dann, wenn nicht auf strengste Sauberkeit gehalten und für sachgemäße Anlage von Latrinen gesorgt wird. Wird z. B. nicht in einem Seitengang eine Grube für die Fäkalien angelegt (s. Fig. 15), sondern nur abgelegene Stellen für die Defäkation regellos benutzt, so werden begreiflicherweise durch Hineintreten in die Exkremente, besonders bei Dunkelheit, etwa vorhandene Typhuserreger mit den Schuhen in die Schützengräben selbst hineingetragen. Dort, in den Unterständen, liegen die Leute meist ganz dichtgedrängt nebeneinander, und die direkte oder indirekte Übertragung durch die infizierten Stiefel ist unvermeidlich. An Waschwasser ist, wie gesagt, kaum zu denken, und so werden die Bazillen von den Stiefeln an die Hände gelangen, damit wieder an die Nahrungsmittel und so in den Mund — und die Infektion ist fertig. Bekanntlich ist der Typhus eine Krankheit, deren erste Symptome ganz unbestimmt sind, und doch sind die Kranken vielfach schon ansteckungsfähig, selbst im Inkubationsstadium (Frühkontakte!). Dasselbe trifft. wie bereits erwähnt, zu für die ganz leichten Erkrankungen, die unter Umständen

gar nicht zur ärztlichen Kenntnis gelangen. Im Frieden ist es schon nicht leicht, diese gefährlichen Personen rechtzeitig ausfindig zu machen; im Kriege wird die Aufmerksamkeit auf solche noch mehr abgelenkt, besonders beim offensiven Vorgehen und dem Bestreben unserer braven Soldaten, so lange wie möglich ein bestehendes Unwohlsein zu unterdrücken. Haben wir doch erlebt, daß Leute mit den Zeichen des klassischen Typhus der 3. und 4. Woche direkt aus den Schützengräben ins Typhuslazarett kamen und schon am nächsten Tage der Krankheit erlagen! — Alle diese Infektionen erfolgen also durch Kontakt, durch die mit den Ausleerungen beschmutzten Finger, seltener auch durch beschmutzte Wäsche und andere Gebrauchsgegenstände. Wie gefährlich gerade dieser Infektionsmodus für die Verbreitung des Typhus ist, beweisen auch die leider im Felde nicht selten beobachteten Fälle von Infektionen des Krankenpflegepersonals in den Seuchenlazaretten.

Die andere Verbreitungsweise des Typhus ist die durch Zwischenträger, Nahrungsmittel usw. vermittelte indirekte Infektion.

Daß bei der Übertragung des Typhus Insekten, besonders Fliegen, eine Rolle spielen, ist schon verschiedentlich vermutet und behauptet worden. Die Möglichkeit einer solchen Übertragungsweise läßt sich wohl nicht bezweifeln, da z. B. experimentell festgestellt wurde, daß Fliegen Typhusbazillen von infektiösem Material aufnehmen und auf Nahrungsmittel weitertragen können. Jedoch wird dies Verbreitungsweise keine allzugroße Rolle spielen.

Die Bedeutung des Trinkwassers (und der Nahrungsmittel) für die Entstehung von Typhusepidemien ist seit langer Zeit bekannt. Gelangen die Typhusbazillen in das Trinkwasser eines Brunnens oder einer Wasserleitung, so entstehen kleinere oder größere Seuchenausbrüche unter den Konsumenten. Charakteristisch für solche Nahrungsmittelinfektionen — im Gegensatz zu den Kontaktinfektionen — ist das explosionsartige Auftreten der Erkrankungen. Epidemien, die einen explosionsartigen Charakter zeigen, müssen aber sehr vorsichtig und kritisch beurteilt werden, denn eine genaue Verfolgung der einzelnen Fälle führt doch bisweilen zu der Erkenntnis, daß es sich um eine Kontaktepidemie handelt, die z. B. von einem Bazillenträger ausgeht. Daß sich an die explosionsartig auftretenden Fälle Kontakte anschließen kann, ist leicht begreiflich.

Die Bedeutung des Wassers bei der Verbreitung des Typhus wird von den Ärzten vielfach überschätzt und die Kontaktinfektion viel zu wenig gewürdigt. Auch im Kriege haben die Infektionen durch indirekten Kontakt (besonders Wasserepidemien) nur eine untergeordnete Rolle gespielt.

Die Wasserepidemien sind, wie Frosch treffend bemerkt, „nur die Symptome des Übels, die an die Oberfläche schießenden Triebe des im Verborgenen ruhenden Unkrauts, dessen Wurzeln und Zweige eben die Kontaktinfektionen, die langsame und ständige andauernde Verseuchung der Volksmasse bilden“.

Der bakteriologische Beweis für Trinkwasserinfektionen läßt sich in den wenigsten Fällen erbringen, da, wie schon oben ausgeführt, eine Untersuchung des verdächtigen Wassers meist zu spät kommt, und da wir noch kein absolut sicheres Anreicherungsverfahren für die Typhusbazillen besitzen, wie bei der Cholera. Der Beweis muß viel-

mehr auf indirektem Wege geliefert werden durch die Feststellung, daß die einzelnen Fälle in das Versorgungsgebiet einer bestimmten Wasserversorgung fallen, während andere Häuser und andere Familien, die Wasser, Milch usw. anderswo entnehmen, von der Epidemie verschont geblieben sind. Wenn auf diese Weise der Beweis gelungen ist, daß es sich z. B. um eine Wasserepidemie handelt, dann gilt es weiterhin durch Ermittlungen und lokale Besichtigungen festzustellen, wie die Infektion des Wassers zustande gekommen ist, ob man etwa bei schlecht gebauten Brunnen eine Verseuchung durch Zuflüsse aus benachbarten infizierten Düngerhaufen, Abortgruben usw. oder durch Zuflüsse von oben (Waschen infizierter Wäsche, Überschwemmungen usw.) nachweisen kann. Bezüglich der Brunnen findet man auf dem

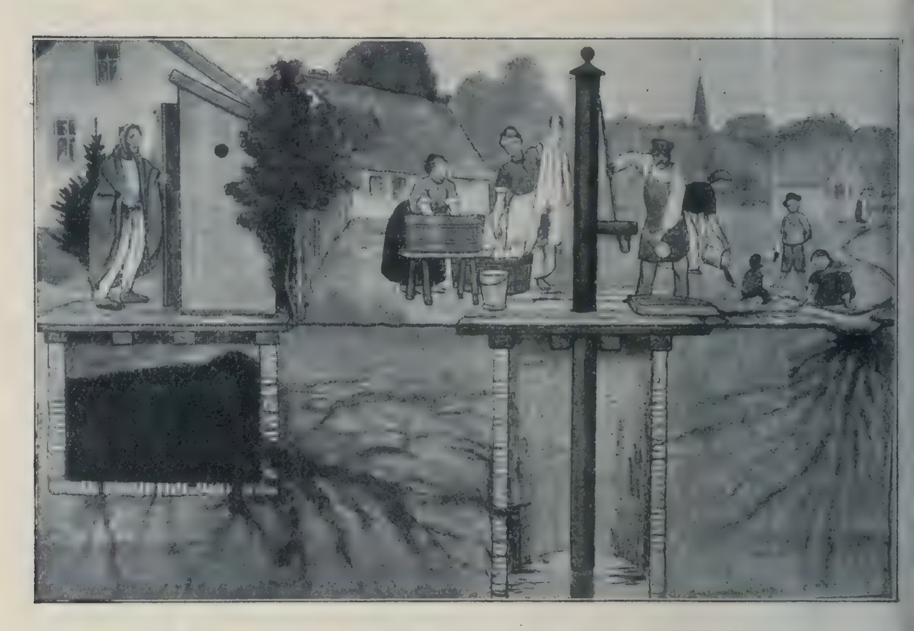


Fig. 16. Typhusentstehung auf dem Lande (nach Friedberger, Wandtafeln für den Desinfektorenunterricht).

Lande häufig noch geradezu trostlose Zustände. Die Jauche läuft vielfach direkt in die Brunnen hinein (s. Fig. 16). Aborte fehlen in manchen Häusern überhaupt, der Stuhlgang wird dann, besonders von den Kindern, an beliebigen Stellen, vielfach sogar im Kuhstall abgesetzt, wo unser wichtigstes Nahrungsmittel, die Milch, gewonnen wird.

Gefährlicher noch als die Verseuchung von Brunnen ist diejenige zentraler Wasserwerke. Häufig handelte es sich früher um Wasserleitungen, die durch unfiltriertes, Verunreinigungen ausgesetztes Flußwasser (Teiche, Seen) gespeist wurden. Bis zum Jahre 1892 wurde z. B. Hamburg mit unfiltriertem Elbwasser versorgt. Dort erkrankten jährlich 0,2 bis über 1% der Einwohner an Typhus.

Die große Wasserleitungsepidemie in Gelsenkirchen, bei der täglich 50—100 Personen erkrankten, wurde dadurch hervorgerufen, daß dem filtrierten Wasser des Wasserwerkes in unverantwortlicherweise unfiltriertes, unreines Flußwasser durch ein sogenanntes „Stichrohr“

zugesetzt wurde. Die Filtration (Sandfiltration) des Oberflächenwassers bietet nur bei ständiger (täglicher) sorgfältigster bakteriologischer Kontrolle einen Schutz gegen Typhusinfektionen. Diese gibt am besten Aufschluß über die sachgemäße Funktion der Filter. In 1 ccm des filtrierten Wassers dürfen nicht mehr wie ungefähr 100 Keime enthalten sein. Am meisten gefährdet sind Wasserwerke, die ihr Wasser aus Flüssen, Teichen oder Seen beziehen; Wasserleitungen, die Quellwasser führen, sind auch nicht absolut sicher, da die Quelle, besonders bei nicht einwandfreier Fassung, am Orte ihres Zutagetretens verseucht werden kann. Da das Quellwasser vielfach nicht genügend filtriert in großen Spalten des Gesteins fließt und eine Verbindung mit oberflächlichen infizierten Wasseransammlungen vorhanden sein kann, so ist eine Infektion immerhin möglich. Am sichersten ist eine Grundwasserversorgung. Natürlich können Wasserleitungsepidemien auch dadurch entstehen, daß irgendwo im Verlauf des Rohrnetzes durch Undichtigkeiten (Rohrbrüche, Reparaturen) die Möglichkeit zu Verunreinigungen gegeben wird (Ansaugung von Abwasser aus undichten Kanalisationsrohren u. dgl.).

Auch Selterswasser und Eis können die Infektion vermitteln.

Neben dem Trinkwasser kommt auch das Gebrauchswasser für die Entstehung und Verbreitung des Typhus in Betracht. Durch infiziertes Gebrauchswasser können die Krankheitserreger an die Eß- und Trinkgeräte gelangen und so Infektionen vermitteln. Auch das Badewasser sowie das Baden im verseuchten Flußwasser kann zu Infektionen Veranlassung geben.

Von anderen Nahrungsmitteln, die bei der Typhusverbreitung eine Rolle spielen, wäre in erster Linie die Milch zu nennen, in der die Typhusbazillen vorzüglich gedeihen (s. oben). Wenn sich unter den Personen, die Milch gewinnen oder in Verkehr bringen, Bazillenträger befinden oder die Milchgefäße mit durch Typhusbazillen verseuchtem Wasser in Berührung kommen, kommt es zu Infektionen, bei denen fast ausschließlich Frauen und Kinder erkranken, die hauptsächlich an dem Genuß ungekochter Milch beteiligt sind. Es sind größere Epidemien beobachtet worden, wo bei jedem einzelnen Fall der Genuß einer von derselben Zentrale gelieferten Milch nachgewiesen werden konnte. Gefährlich sind in dieser Beziehung die Sammelmolkereien, aber auch der Kleinhandel und Handverkauf der Milch hat vielfach zu Infektionen, besonders durch Bazillenträger geführt.

Typhusübertragungen durch Käse und Butter sind mehrfach beobachtet worden. Schließlich können alle Nahrungsmittel, die in ungekochtem Zustande genossen werden, Typhusinfektionen vermitteln, so insbesondere Obst, Gemüse, Salat, die leicht Verunreinigungen durch gedüngte Erde usw. ausgesetzt sind. Mehrfach sind Typhusepidemien nach Genuß von Kartoffelsalat beobachtet worden. Bekannt ist die Epidemie bei dem Hanauer Eisenbahn-Regiment, die, wie wohl alle derartigen Nahrungsmittelinfektionen, von einer Bazillenträgerin ausging, die in der Küche mit der Zubereitung des Kartoffelsalats beschäftigt war. Auch nach dem Genuß von Austern und Muscheln sind wiederholt Typhuserkrankungen aufgetreten, was nicht verwunderlich ist, wenn man bedenkt, daß die Austernbänke oft dicht an Flußmündungen liegen und dadurch leicht infiziert werden können. Aber auch durch Bazillenträger unter

den Austernfischern und dem Küchenpersonal der Restaurants können derartige Infektionen entstehen.

Typhusprophylaxe und Typhusbekämpfung*).

Die Richtlinien für eine Erfolg versprechende Prophylaxe gegen die Ausbreitung des Typhus ergeben sich aus der Epidemiologie dieser Krankheit. Da der mit Typhusbazillen behaftete Mensch die Hauptquelle für weitere Ansteckungen bildet, so ist das Wichtigste die rasche Verstopfung dieser Infektionsquelle. Frühzeitige Erkennung der ersten Fälle, obligatorische Meldepflicht für alle Erkrankungs- und Verdachtsfälle sind von entscheidender Bedeutung für den weiteren Verlauf der Epidemie. Dabei ist die gegenseitige Benachrichtigung der Zivil- und Militärbehörden von großer Wichtigkeit.

Die bakteriologische Untersuchung des Blutes und der Exkremente, sowie die Ausführung der Widalschen Reaktion ist besonders bei der Feststellung der ersten Fälle von entscheidender Bedeutung. Das Untersuchungsmaterial muß daher so schnell wie möglich der zuständigen bakteriologischen Untersuchungsstelle zugesandt werden.

Wichtig für die Bekämpfung ist die sofortige Ermittlung der Infektionsquelle durch Nachforschungen an Ort und Stelle, sowie genaue Untersuchung der Umgebung des Kranken. Als Infektionsquelle findet man letzten Endes, wie wiederholt betont, stets den typhusbazillenausscheidenden Menschen, Milch, Wasser und sonstige Nahrungsmittel, Wäsche, Gebrauchsgegenstände kommen erst indirekt als Träger der vom Menschen ausgeschiedenen Bazillen in Betracht.

Bei den Ermittelungen ist namentlich festzustellen (siehe Entwurf einer Dienstanweisung für die zur Typhusbekämpfung eingerichteten Untersuchungsämter. Typhusdenkschrift, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. XLI, Anlage II) ob es sich handelt:

„a) um eine Übertragung von einem mit Typhuserregern behafteten Menschen (Familienepidemien, Hausepidemien);
b) um örtliche Herde (endemischer Typhus, Typhushäuser);
c) um eingeschleppte Fälle,
d) um eine Übertragung durch Wasser;
e) um eine Übertragung durch Nahrungsmittel (Molkereierzeugnisse, Salat u. dgl.).

Zu diesem Zwecke haben sich die Nachforschungen oder Untersuchungen zu erstrecken auf:

A. den Aufenthaltsort und die Arbeitsstätte der Erkrankten vor und während der Inkubationszeit;
B. vorangegangene, auch scheinbar andersartige Erkrankungen bei Familienangehörigen, Hausgenossen oder im Orte;
C. zugereiste Personen, Familienangehörige, ortsansässige Verwandte, Hausgenossen und Nachbarn der Erkrankten;
D. die Bezugsquelle des Trinkwassers;
E. die Bezugsquelle der Nahrungsmittel (Sendungen von außerhalb).

In dieser Beziehung sind zu prüfen die polizeilichen Meldelisten der Zugereisten, die Schulversäumnislisten, die Ortskrankenkassenlisten, die standesamtlichen Todesmeldungen; es sind Ermittelungen anzustellen über den Gesundheitszustand der Mitglieder von Arbeitsverbänden und Knappschaften, der Kinder in Kleinkinderbewahranstalten, ferner über den Krankenbestand in Kranken-

---

*) Siehe auch S. 601 usw. die systematische Typhusbekämpfung im Südwesten des Reichs sowie das „Typhusmerkblatt" S. 605 und „Ratschläge für Ärzte bei Typhus und Ruhr" S. 608.

häusern usw. Hierüber sind zu befragen Ärzte und andere geeignete Persönlichkeiten (Geistliche, Lehrer, Hebammen usw.).

Am besten mit Hilfe von Einzeichnungen in einen Plan der Ortschaft ist zu ermitteln die örtliche Gruppierung der Typhusfälle unter Berücksichtigung der zeitlichen Verhältnisse. Außerdem ist der zeitliche Verlauf der Epidemie durch graphische Darstellungen zu verfolgen."

Sind in einem Orte schon Typhuskranke oder Bazillenträger festgestellt worden, so ist nachzuforschen, ob irgendwelche Beziehungen zu diesen bestehen. Es ist zweckmäßig, einen Ortsplan anzulegen, in dem die „Typhushäuser" besonders bezeichnet werden.

Es ist dann auch auf sonst noch verdächtige Erkrankungen im Orte zu fahnden, die eventuell ohne ärztliche Behandlung geblieben sind. Auf dem Lande kann die Gemeindeschwester darüber meist am besten Auskunft geben. Die bakteriologische Untersuchung von Material der Verdächtigen führt dann häufig zum Ziel.

Auch die Schulversäumnislisten geben oft brauchbare Hinweise, die Ausführung der Widalschen Reaktion bei Kindern, die auch nur kurze Zeit in der Schule gefehlt haben, weisen bisweilen auf bisher unbekannt gebliebene überstandene Typhuserkrankungen hin, die — wie leider so häufig — als Influenza, Bronchitis usw. gedeutet worden sind. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei Durchsicht der Krankenkassenlisten, der Sterbelisten, auch Nachfragen beim Kassenarzt, bei Geistlichen, Lehrern, Bürgermeister führen häufig zum Ziel (Frosch).

Bei einem solchen Vorgehen findet man häufig nicht nur die Infektionsquelle, sondern deckt auch noch zahlreiche neue Fälle auf, besonders wenn man regelmäßige Temperaturmessungen in der Umgebung des Kranken ausführt, durch welche beginnende Erkrankungen am einfachsten und schnellsten aufgedeckt werden (E. Levy). In den Ortschaften, in dem Hochwaldgebiet bei Trier, in denen 8 Typhusfälle amtlich gemeldet waren, wurden durch solche sorgfältige klinische und bakteriologische Untersuchungen 72 Kranke ermittelt, darunter 52 Kinder, von denen nur 3 gemeldet waren (R. Koch, Frosch). Die amtlichen Meldungen zeigen uns, daß irgendwo Typhus vorhanden ist, aber nicht, in welchem Umfange (R. Koch). Gerade die leichten und unerkannten Fälle sind besonders gefährlich für die Weiterverbreitung der Krankheit.

Ist in letzter Zeit am Ort kein Typhusfall vorgekommen, so geben die „Ortslisten", wie sie z. B. von den Stationen der systematischen Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches fortlaufend geführt und in die sämtliche Typhusfälle eingetragen werden, Auskunft über Fälle früherer Jahre. „Umgebungsuntersuchungen", die systematisch sich eventuell auf die früheren Fälle und ihre Umgebung, ja auf ganze Bezirke und Straßen ausdehnen müssen, decken dann häufig einen Bazillenträger, d. h. Dauerausscheider als Infektionsquelle auf.

Selbstverständlich ist auch auf die Versorgung mit Wasser, Milch und anderen Nahrungsmitteln als eventuelle Infektionsquelle zu achten, wenn ihr auch nicht die große Bedeutung zukommt, die ihnen von vielen Ärzten beigelegt wird.

Was speziell die Auffindung der Bazillenträger betrifft, so spielt sie, nach den Erfahrungen der letzten Jahre, für die Bekämpfung des Typhus eine hervorragende Rolle. Nur die gründliche systematische

bakteriologische Massenuntersuchung führt hier zum Ziele. Für das Herausfinden von Bazillenträgern, die sich besonders unter älteren Frauen finden (s. oben), hat man die Gruber-Widalsche Reaktion herangezogen, die bei diesen nach Ansicht einiger Autoren bis 1:100 häufig positiv sein soll, nach Gaethgens in 75% der Fälle. Doch sind die Ansichten darüber geteilt. Auf die bakteriologische Stuhluntersuchung wird man unter keinen Umständen verzichten können.

Da bekannt ist, welche unangenehmen Folgen den Bazillenträgern erwachsen, werden die Ärzte der Untersuchungsanstalten häufig durch Hergabe von falschem Material getäuscht. Die Entnahme erfolgt daher zweckmäßig unter Aufsicht resp. Kontrolle der Gemeindeschwester oder des Desinfektors; im Notfalle ist auch eine mehrtägige Überführung ins Spital angezeigt. Die Verfahren, die zum Nachweis der Materialfälschung dienen, wie die Verabreichung von im Stuhl leicht nachweisbaren Lycopodiumsamen, die Untersuchung der Abortgruben (Mosebach) in den verdächtigen Häusern führen zwar häufig zum Ziel, sind aber nicht ganz einfach in der Anwendung. Dazu kommt die Tatsache, daß häufig nur vorübergehende Bazillenausscheidungen beobachtet werden, so daß bei negativem Ausfall stets häufigere Untersuchungen notwendig sind. Um den Nachweis zu erleichtern, resp. die Ausscheidung der Typhusbazillen anzuregen, hat man vielfach von Abführmitteln, Rizinus, Aloë-Podophyllinpillen (Hirschbruch), Ovagal Riedel (Küster) usw. Gebrauch gemacht.

Bei Massenuntersuchungen ist besonders auf sorgfältige Entnahme des Materials zu achten, damit nicht durch Benutzung desselben Gefäßes zur Aufnahme der Exkremente falsche Ergebnisse erzielt werden. Vielfach haben sich Pappteller bewährt.

Zunächst wird man natürlich die als verdächtig geltenden Personen untersuchen, die früher einen Typhus durchgemacht haben oder an Gallensteinen leiden.

Die Angabe, daß die betreffenden Personen nie an Typhus gelitten haben, darf von einer Untersuchung nicht abhalten. Man geht daher ganz systematisch vor; eventuell werden ganze Ortschaften wiederholt durchuntersucht. Ein derartiges Vorgehen hat bei der Bekämpfung des Typhus und seiner endemischen Verbreitung vielfach sich als außerordentlich wertvoll erwiesen. Eine Ortschaft im besetzten Gebiete, in der jährlich zahlreiche Menschen an Typhus starben, konnte durch derartige Untersuchungen, die zur Auffindung und Isolierung mehrerer Bazillenträger führten, von uns typhusfrei gemacht werden. Solche Beispiele ließen sich noch mehr anführen.

Ist in der Umgebung bei einem sonst gesunden Menschen eine Bazillenausscheidung festgestellt, so wird die Untersuchung auf jeden Fall noch mehrere Male wiederholt. Erst bei mehrfachem sicher positivem Befunde darf eine Person als Dauerausscheider angesehen werden. Ein solcher Dauerausscheider wird in der systematischen Typhusbekämpfung in besondere „Bazillenträgerlisten“ eingetragen. Die Ausscheidung wird dann durch fortlaufende bakteriologische Untersuchungen kontrolliert. Die Bazillenträger können zur Hergabe des Untersuchungsmaterials gesetzlich gezwungen werden. Weigern sie sich, so sind sie eventuell in ein Krankenhaus zu überführen. Da vielfach eine schubweise Ausscheidung mit monate-

langer Unterbrechung beobachtet wird, so ist es ratsam, Dauerausscheider nicht aus der bakteriologischen Kontrolle zu entlassen.

Denn eine spontane Heilung der Dauerausscheider ist leider so gut wie ausgeschlossen. Auch die zahlreichen empfohlenen Mittel (chemische Mittel, aktive Immunisierung) haben bei den Dauerausscheidern bisher versagt, so daß es sich nicht verlohnt, sie alle hier aufzuzählen.

Auch die operative Entfernung der Gallenblase (Dehler), eine Methode, die ja aus begreiflichen Gründen von vornherein nicht zur allgemeinen Einführung gelangen kann, liefert keine sicheren Resultate, da die Typhusbazillen nicht nur in der Schleimhaut der Gallenblase, sondern auch in den Wandungen der Gallengänge der Leber und den Gallenkapillaren wuchern.

Leichter zu beeinflussen sind die Infektionen des Harnapparates. Man verwendet Mittel, die in der Blase Formaldehyd abspalten, so vor allem Urotropin, das aber nur bei sauerem Urin wirkt. Bei alkalischem Urin oder bei Versagen des Urotropins kann ein Versuch mit Borovertin, Hetralin oder Helmitol gemacht werden.

Das Studium der chemotherapeutischen Beeinflussung der Typhusbazillen muß in Zukunft mit besonderer Energie in Angriff genommen werden. Nachdem es gelungen ist, Kaninchen durch direkte Impfung von Typhusbazillen in die Gallenblase zu chronischen Bazillenträgern zu machen (Uhlenhuth und Messerschmidt, Hailer und Ungermann), hat man bei diesen Tieren zahlreiche experimentelle therapeutische Versuche angestellt, die bisher zu einem abschließenden Ergebnis nicht geführt haben, die aber bei weiterem Ausbau hoffentlich Aussicht auf Erfolg versprechen.

Wenn man nun auch die so gefährlichen Bazillenträger nicht heilen kann, so ist doch schon ihre Auffindung für die Typhusbekämpfung von der größten Bedeutung. Notwendig ist es, daß man die Bazillenträger eingehend — durch gedruckte Belehrungen — über ihren Zustand aufklärt und sie besonders zu persönlicher Sauberkeit und fortlaufender Desinfektion ihrer Exkremente erzieht. Als Muster einer solchen Belehrung sei folgende Anweisung, wie wir sie den Bazillenträgern in die Hand geben, abgedruckt:

Verhaltungsmaßregeln für Bazillenträger.

1. Der Typhusbazillenträger muß seine Entleerungen unschädlich machen. Dazu ist erforderlich:
   a) daß sein Stuhl und Harn stets in einem vorschriftsmäßigen hergerichteten und einwandfrei imstande gehaltenen Abtritt gelangen;
   b) daß sein Abtritt als der „Abtritt eines Typhusbazillenträger“ deutlich bezeichnet und von Fremden nicht benutzt wird;
   c) daß sein Abtritt stets sauber gehalten, insbesondere das Sitzbrett häufig mit heißer Soda- oder Schmierseifenlösung gescheuert wird;
   d) daß ein Gefäß mit Kalkmilchlösung stets im Abtritt bereit steht und jede Stuhlentleerung damit überschüttet wird;
   e) daß reichlich Papier, sauber aufgehängt, vorhanden ist;
   f) daß die Abtrittgrube dicht gemauert und zementiert, sowie vollständig abgeschlossen ist; der Sitz muß mit einem gut schließenden Deckel versehen sein;
   g) daß der Kreisarzt benachrichtigt wird, wenn drei Viertel der Grube gefüllt ist, damit er die Entleerung anordnen kann. Ohne die Genehmigung des Kreisarztes darf die Grube nicht entleert werden.
2. Der Typhusbazillenträger muß seine Hände des Morgens beim Aufstehen, nach jeder Verrichtung der Notdurft, vor jeder Mahlzeit und vor jeder Berührung von Nahrungsmitteln mit Wasser und Seife waschen.

3. Der Typhusbazillenträger hat Leib- und Bettwäsche beim Wechseln sofort in einen großen Topf mit Schmierseife oder mit Sodalösung zu legen, welcher nach einigen Stunden gründlich zu kochen ist. Erst dann darf die Wäsche in der üblichen Weise gewaschen werden.
4. Der Typhusbazillenträger hat nach der Verrichtung der Notdurft seinen After mit Papier zu reinigen.
5. Der Bazillenträger darf bei Herstellung und dem Vertriebe von Nahrungs- und Genußmitteln nicht beschäftigt werden.
6. Der Typhusbazillenträger soll allein im besonderen Bett schlafen.
7. Der Bazillenträger hat an jedem 1. des Monats Stuhl- und Urin an die bakteriologische Untersuchungsanstalt unaufgefordert einzusenden.
8. Das Haus des Bazillenträgers ist mit einer Tafel kenntlich zu machen.

Das Wichtigste ist die gründliche Reinigung der Hände nach dem Stuhlgang und vor dem Essen. Zumal, da die laufende Desinfektion der Exkremente doch vielfach auf die Dauer nicht sorgfältig durchgeführt wird. Das in meinem Feldlaboratorium geprägte Merkwort: „Nach dem Stuhlgang, vor dem Essen, Händewaschen nicht vergessen", ist eine Mahnung, die bei der Bekämpfung jeder Seuche, besonders bei Typhus, Cholera und Ruhr von geradezu grundlegender Wichtigkeit ist. Eine Kontrolle der den Bazillenträgern gegebenen Vorschriften sollte nach Unterweisung durch den Kreisarzt von den Gemeindeschwestern und Desinfektoren vorgenommen werden.

Der Bazillenträger, der sich seines Leidens bewußt ist, nimmt sich von vornherein viel mehr in acht, und seine Umgebung wird durch die Kenntnis der Gefahr, die von ihm ausgeht, vorsichtiger. Nach den Beobachtungen der Straßburger Anstalt ist die Zahl der Infektionen, die von einem Bazillenträger nach seiner Feststellung ausgehen, viermal geringer als vor seiner Feststellung. In Wirklichkeit wird der Unterschied noch größer sein, da die Zahl der Erkrankungen vor seiner Feststellung als Bazillenträger nicht mit Sicherheit festgestellt werden kann.

Daß Bazillenträger in Nahrungsmittelbetrieben, Bäckereien, Metzgereien, Küchen, Molkereien, im Krankenpflegedienst (Hebammen) usw. nicht beschäftigt werden dürfen, ist eigentlich selbstverständlich Nach § 8, Nr. 10 des Preußischen Seuchengesetzes kann für die Dauer der Krankheitsgefahr polizeilich angeordnet werden, die „Überwachung der gewerbsmäßigen Herstellung, Behandlung und Aufbewahrung, sowie des Vertriebs von Gegenständen, welche geeignet sind, die Krankheit zu verbreiten, nebst den zur Verhütung der Verbreitung der Krankheit erforderlichen Maßregeln" (§ 15, Nr. 1 und 2 des Reichsseuchengesetzes), dadurch ist die Entfernung der Bazillenträger aus Nahrungsmittelbetrieben ermöglicht. Beim Militär besteht die nachahmenswerte Vorschrift, daß das Personal solcher Betriebe (Küchen, Kantinen) auf Bazillenträgertum untersucht wird.

Bazillenträger werden aus dem Heeresdienst entlassen und den Zivilbehörden gemeldet, damit sie der Kontrolle der Behörden resp. den beamteten Ärzten unterstellt werden können. Eine gegenseitige Benachrichtigung der Zivil- und Militärbehörden ist dabei von größter Wichtigkeit. Die früher so häufigen Typhuserkrankungen in Irrenanstalten, die regelmäßig von Bazillenträgern ausgingen (Hertel, Kayser usw.) und besonders bei den unreinlichen Kranken höchst gefährlich waren, kann man dadurch beseitigen, daß die Exkremente aller in die Anstalten aufgenommenen Patienten mehrfach auf Typhusbazillen untersucht werden. Die aufgefundenen Bazillenträger werden

dann zweckmäßig aus mehreren Anstalten gesammelt und in besonderen Abteilungen isoliert. Auch für Siechenhäuser, Gefängnisse usw. ist die bakteriologische Untersuchung der neu Aufgenommenen eine wichtige prophylaktische Maßnahme.

Auch unter militärischen Verhältnissen, besonders im Kriege, ist eine Isolierung der Bazillenträger durchaus notwendig (S. 599 u. 600). Im Aufmarschgebiet des Westens wurden bei Ausbruch des Krieges auch alle in den Listen der Untersuchungsanstalten aufgeführten Bazillenträger aus der Zivilbevölkerung isoliert. Der Erfolg ist nicht ausgeblieben. Typhuserkrankungen sind während des Aufmarsches so gut wie gar nicht vorgekommen.

In Friedenszeiten wird man durch gütliches Zureden und Belehrungen mehr erreichen als durch strenge polizeiliche Maßnahmen. Man muß stets bedenken, in welch unglücklicher Lage sich die Bazillenträger befinden, daß sie von ihren Mitmenschen gemieden werden, so daß sie vielfach ihre Berufstätigkeit aufgeben müssen und dadurch menschenscheu, ja lebensüberdrüssig werden.

Nur gegen widerspenstige, besonders unreinliche Bazillenträger sind Zwangsmaßregeln am Platze, wozu in Preußen das Gesetz betr. die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten vom 28. August 1905 eine Handhabe bietet, wenn man den Bazillenträger als Kranken ansehen will. Das stößt aber auch auf gewisse Schwierigkeiten, da solche Leute gewöhnlich ganz gesund und arbeitskräftig erscheinen. Nach der „Ausführungsanweisung" hat die Behörde im allgemeinen nur das Recht der Beobachtung und Kontrolle der Bazillenträger. Die im Kriege vielfach eingerichteten „Bazillenträgerheime", in denen die Bazillenträger aus dem Operationsgebiet gesammelt wurden, haben sich ausgezeichnet bewährt und sollten auch im Frieden für renitente, unsaubere Bazillenträger beibehalten werden; sie haben zum mindesten einen erzieherischen Wert.

Würden wir die Bazillenträger unschädlich machen können, so würden wir bei der Bekämpfung des Typhus einen ganz gewaltigen Schritt vorwärts kommen. Da wir das zur Zeit nicht können, müssen wir dafür sorgen, daß durch frühzeitige Diagnose, sofortige Isolierung der Kranken, durch sorgfältige Desinfektion der Exkremente und aller Gebrauchsgegenstände, besonders der Wäsche, eine Abnahme der Erkrankungen und damit auch der Bazillenträger erreicht wird.

Besonders wichtig ist die Isolierung der Kranken, die, wenn irgendmöglich, im Spital erfolgen sollte. Ist eine Spitalbehandlung ausnahmsweise nicht angängig, so muß für gut geschultes Pflegepersonal gesorgt werden, das gegen Typhus schutzgeimpft sein sollte.

Schulpflichtige Kinder im Hause von Typhuskranken dürfen die Schule nicht besuchen, eventuell erst nach Überführung der Kranken ins Spital zum Ablauf der Inkubationszeit.

Die Desinfektion erstreckt sich auf sämtliche Ausscheidungen des Kranken (Fäzes, Urin, Sputum) und ist fortlaufend am Krankenbett in sachgemäßer Weise auszuführen (s. Typhusmerkblatt S. 605); auch Wäsche, sämtliche Gebrauchsgegenstände (einschließlich Eß- und Trinkgeräte), sowie das Badewasser sind zu desinfizieren (Desinfektionsmittel s. S. 611). Die fortlaufende Desinfektion am Krankenbett muß solange fortgesetzt werden, bis die — möglichst oft zu wiederholende —

mindestens dreimalige, in Abständen von ca. 8 Tagen vorgenommene bakteriologische Untersuchung von Stuhl und Urin ein negatives Resultat ergeben hat. Ganz sicher ist dies aber auch nicht. Es ist mehrfach beobachtet worden, daß trotz dreimaligen negativen Ausfalls der Untersuchung später doch noch Typhusinfektionen von solchen Personen ausgegangen und dann bei daraufhin vorgenommener bakteriologischer Untersuchung wieder Typhusbazillen gefunden worden sind. Die passagere Ausscheidung der Typhusbazillen (s. oben) wirkt also außerordentlich erschwerend bei der Beurteilung der Bazillenfreiheit. Eine „Spätkontrolle" (Kayser), d. h. eine wiederholte Untersuchung nach längerer Zeit, ist daher ratsam. Immerhin geht man in der Praxis so vor, daß man einen Kranken, der dreimal hintereinander — in Abständen von 8 Tagen — einen negativen Bazillenbefund ergeben hat, als bakteriologisch genesen aus der Isolierung entläßt. Ist der Genesene 10 Wochen nach Beginn der Erkrankung noch nicht bazillenfrei, so ist die Absonderung zwar aufzuheben, der Betreffende aber als Bazillenträger zu behandeln.

Ist der Kranke ins Spital überführt, genesen oder gestorben, so ist eine gründliche Schlußdesinfektion erforderlich, die von ausgebildeten Desinfektoren vorgenommen wird (s. S. 607).

Diese hat sich auf die Ausscheidungen des Kranken sowie auf alle mit dem Kranken in Berührung gekommenen Gegenstände zu erstrecken. Ganz besondere Aufmerksamkeit ist der Desinfektion infizierter Räume, ferner der Betten und Leibwäsche des Kranken oder Gestorbenen, sowie der bei der Wartung und Pflege des Kranken benutzten Kleidungsstücke zuzuwenden. Nach der Genesung ist auch der Kranke selbst einer Desinfektion zu unterziehen.

Die Leichen der an Typhus Gestorbenen sind tunlichst ohne vorheriges Waschen und Umkleiden sofort in Tücher einzuhüllen, welche mit einer desinfizierenden Flüssigkeit getränkt sind. Sie sind alsdann in dichte Särge zu legen, welche am Boden mit einer reichlichen Schicht Sägemehl, Torfmull oder anderen aufsaugenden Stoffen bedeckt sind.

Die Beerdigung der Typhusleichen ist nach Möglichkeit zu beschleunigen. Personen, die bei der Einsargung beschäftigt gewesen sind, ist die Einhaltung der von dem beamteten Arzte gegen eine Weiterverbreitung der Krankheit für erforderlich erachteten Maßregeln zur Pflicht zu machen.

Dauernde Erfolge im Kampf gegen den Typhus werden nur zu erzielen sein, wenn gleichzeitig eine allgemeine Besserung der gesundheitlichen Verhältnisse in den Städten und besonders auch auf dem Lande angestrebt wird. Überall muß für einwandfreies Trinkwasser und für sachgemäße Beseitigung der Abfallstoffe und gute Abortverhältnisse sowie für Reinlichkeit in der Umgebung der Häuser und auf der Straße (Pflasterung und Entwässerung der Höfe) gesorgt werden. Besonders muß der Handel mit Milch usw. sanitätspolizeilich überwacht werden. Ganz besondere Aufmerksamkeit ist den Sammelmolkereien zuzuwenden, die sämtliche Milch (auch den Rahm) einem Pasteurisierungsprozeß unterwerfen sollten. Auch die Kannen sollten mit heißem Sodawasser sterilisiert werden.

Bei Milchepidemien muß nachgeforscht werden, ob sich unter den Milchlieferanten ein Typhuskranker oder Bazillenträger befindet. Meist ist ein Bazillenträger unter dem Molkereipersonal die Ursache. Es müssen dann sämtliche Häuser des Milchversorgungsbezirks nach versteckten Fällen systematisch abgesucht werden, da sonst auch durch weitere Kontaktfälle die Krankheit weiter fortschreitet.

Ist Typhus in einem Lebensmittelbetrieb ausgebrochen, so wird das Geschäft geschlossen, bis die Kranken bakteriologisch genesen und die Schluß-

desinfektion erfolgt ist. Der Milchverkauf ist natürlich zu untersagen. Nach Überführung des Kranken ins Spital bleibt ein solches Geschäft noch 3 Wochen (Inkubationszeit) geschlossen.

Es ist bereits oben ausgeführt worden, welchen Wert die Schutzimpfung besonders für die Truppen im Felde besitzt. Bei Personen, welche der Typhusansteckungsgefahr in ganz besonderem Maße ausgesetzt sind, wie Krankenpfleger, Laboratoriumsgehilfen, Desinfektoren ist auch in Friedenszeiten eine prophylaktische Schutzimpfung erforderlich. Trotzdem dürfen natürlich die anderen prophylaktischen Maßnahmen allgemeiner Natur, Sorge für einwandfreies Trinkwasser und ordnungsgemäße Beseitigung der Abfallstoffe nicht außer acht gelassen werden.

Bekämpfung des Typhus als Kriegsseuche.

Unerläßliche Voraussetzung für die wirksame Bekämpfung einer Kriegsseuche ist, daß man den Gegner selbst und seine Stärke, Art und Umfang seiner Stellungen, Charakter und Methodik seiner Bewegungen rechtzeitig und bis ins einzelne und genaueste kennt. Das ist beim Typhus oft recht schwierig, aber doch nicht unerreichbar. Wenn wir unsere Kriegserfahrungen, die wir als beratender Hygieniker einer Armee gesammelt haben, im folgenden hier wiedergeben, so fiel bei unseren Mannschaften auf, daß ziemlich häufig zu Anfang außer unbestimmten, influenzaähnlichen Erscheinungen (Bronchitis) die einer regelrechten „Polyarthritis" rheumatica bestanden und bisweilen 1 bis 2 volle Wochen anhielten. Mit Hilfe der bakteriologischen Untersuchung, insbesondere der Blutkultur mit der Gallenröhre, wurde bald auch diese Polyarthritis als Typhus erkannt. Diese klinisch indifferenten Erkrankungen, welche bei bakteriologischer Untersuchung sich als Typhus erwiesen, gaben unter anderm Veranlassung, für die Truppenärzte „Leitsätze für die Typhusbekämpfung bei der Truppe" aufzustellen und an die Truppenärzte hinauszugeben, die das vom epidemiologischen Standpunkte Wissenswerte enthielten, vor allem aber eindringlich betonten, wie die zu Beginn tatsächlieh nicht ganz leichte Diagnose mit Hilfe des bakteriologischen Laboratoriums gewonnen werden hann und wie der Truppenarzt sich den mannigfachen Erscheinungsformen des Typhus gegenüber zu verhalten hat.

Leitsätze für die Typhusbekämpfung bei der Truppe.

A. Die Verbreitung des Typhus bei der Truppe ist in erster Linie dadurch bedingt, daß die Diagnose zu spät gestellt wird, die im Beginne ja auch nicht ganz leicht ist.

B. Fälle von Kopfschmerz mit und ohne Fieber, hartnäckiger Verstopfung, Bronchialkatarrh, Halsentzündung, Muskel- und Gelenkrheumatismus und all den mannigfachen „Influenza"-Symptomen, sowie manche als Lungen-, Rippenfell-, Gallenblasen-, Blinddarm-, Harnblasenentzündung bezw. „Reizung" angesprochenen Krankheitserscheinungen erweisen sich bei bakteriologischer Untersuchung vielfach als Typhus.

C. Bei klinisch sicherem Typhus werden ja gewöhnlich sofort alle Vorsichtsmaßregeln (Isolierung, Desinfektion usw.) getroffen. Bei den unter B genannten Formen hingegen überhaupt nicht oder erst nach 14 Tagen und länger, wenn entweder der weitere Verlauf Typhusverdacht erweckt (neue, deutlichere Fälle!) oder durch bakteriologische Untersuchung Typhus festgestellt wird. — So kommt es zu einer schnellen Verbreitung des Typhus unter der Truppe, zumal die Kranken schon in der Inkubationszeit

(2—3 Wochen) und dem ersten Beginne der Erkrankung Typhusbazillen ausscheiden und ihre gesunden Kameraden infizieren können.

D. Die klinisch unsicheren und auch die leichten Fälle (Typhus ambulatorius sive levissimus) erweisen sich nicht minder infektiös als die schweren Fälle; die leichteste Typhusinfektion kann bei der Übertragung auf andere Personen schwerste Erkrankung und Tod herbeiführen.

E. Es ergibt sich daher für den Truppenarzt folgende Verpflichtung:

1. Jeder auch nur irgendwie typhusverdächtige Erkrankungsfall ist sofort der nächsten Beobachtungsstelle (Darmkrankenstube, Typhuslazarett) zu überweisen.

2. Die Angehörigen des Truppenteils sind so oft als angängig und durchführbar ärztlich durchzumustern (Temperaturmessungen!), besonders wichtig ist diese Durchmusterung vor Abrücken in die Schützengräben und beim Einrücken in die Quartiere.

3. Lieber einen Fall, der sich nachher nicht bestätigt, als typhusverdächtig behandeln, als einen Fall, der unerkannt als Typhusverbreiter wirkt, inmitten der Truppen lassen.

F. Die Leiter der Darmkrankenstuben (siehe unten) und der Typhuslazarette sind angewiesen, jeden Fall, der sich als Typhus bestätigt hat, sofort dem zuständigen Korpsarzte zu melden, von dem aus wiederum der Truppenarzt die Typhusfeststellung mitgeteilt erhält. Daraufhin hat der Truppenarzt, in der Regel gemeinsam mit dem Korpshygieniker:

1. Nach dem Erkrankungstage (z. B. 22. Dezember) die Infektionswoche (1. Dezember bis 8. Dezember) festzustellen.

2. Zu ermitteln, wo und mit welchen Mannschaften zusammen sich der Kranke in der Infektionswoche aufgehalten hat.

3. Diese Mannschaften besonders zu überwachen und von ihnen Stuhl- und Harnproben in das Laboratorium des beratenden Hygienikers einzusenden. — Das erste Zeichen von beginnender Typhusinfektion ist die erhöhte Temperatur: Temperaturmessungen sind daher für Umgebungsuntersuchungen von ganz besonderer Wichtigkeit.

G. Die hygienischen Zustände in den Schützengräben und Unterständen, sowie in den Quartierorten und den einzelnen Quartieren seines Truppenteils müssen Gegenstand ständiger eigner Kontrolle des Truppenarztes sein. Insbesondere hat er zu achten auf:

1. Zweckmäßige und hinreichende Latrinenanlagen (s. Fig. 15) und ihre fortlaufende Desinfektion in Schützengräben und Quartier.

2. Auf Reinlichkeit dieser Anlagen (Papier!) und der Zugänge zu ihnen.

3. Auf Aufstellung von Waschgelegenheiten an den Latrinen und in den Räumen, wo die Mannschaften speisen. (Aufschriften wie:

„Nach dem Stuhlgang,
Vor dem Essen
Hände waschen nicht vergessen!“

erwiesen sich als zweckmäßig.)

4. Auf ordnungsmäßige Beseitigung der Abfallstoffe (besonders auch an den Schlachtungsstellen!), der Abfälle (Konservenbüchsen und dgl.) und der Nahrungsreste.

5. Auf regelmäßiges Erneuern der Strohlager in den Unterkunftsräumen der Mannschaften, auf häufiges Ausmisten der Viehställe, auf rechtzeitiges Abfahren der Misthaufen.

6. Auf Säuberung der Stuben, Höfe und Straßen.

7. Auf besondere Reinlichkeit der Bediensteten bei Feldküchen und ähnlichem und Ausgabestellen von Nahrungsmitteln.

8. Auf Einrichtung von Badeanstalten mit gleichzeitiger Kontrolle auf Vorhandensein von Ungeziefer und zutreffendenfalls auf energische Beseitigung desselben (improvisierte Dampfdesinfektionsapparate).

9. Auf die Trinkwasserversorgung. — Bei Brunnen jeglicher Art ist die hygienische Bewertung an Ort und Stelle (Art des Brunnens, ungenügend oder gar nicht gedeckt, Zustand der Verwahrlosung, Entfernung vom Misthaufen, von Abortgruben, Geruch und Geschmack des Wassers usw.) meist maßgeblicher als die chemische und bakteriologische Wasseruntersuchung.

Reinhaltung der Entnahmegefäße, der Brunnenumgebung, nötigenfalls Verbot des Trinkens von ungekochtem Wasser (Anforderung von fahrbaren Trinkwasserbereitern!).

H. Empfehlenswert erweisen sich kurze belehrende Vorträge für Offiziere und Mannschaften über Wesen und Bekämpfung des Typhus; zweckmäßig ist auch die Verbreitung von Typhusmerkblättern (herausgegeben vom Kaiserlichen Gesundheitsamt) [s. S. 605].

I. Schließlich hat der Truppenarzt eine Liste anzulegen und dauernd zu führen über:

1. alle Fälle seines Truppenteils, die jemals Typhus gehabt haben;
2. alle wieder zum Truppenteil zurückgekehrten Typhusrekonvaleszenten;
3. alle von ihm an eine Darmkrankenstube bezw. ein Typhuslazarett überwiesenen festgestellten Typhusfälle.

K. Bei Einrücken in eine neue Ortschaft ist ihre epidemiologische Aufklärung vorzunehmen unter Zugrundelegung der „Leitsätze für die örtlichen Ermittlungen nach Typhus und die Ausfindigmachung von Bazillenträgern"*), erhältlich beim beratenden Armeehygieniker und dem zuständigen Korpshygieniker, die ihrerseits auch Auskunft über die bereits erfolgten epidemiologischen Ortsaufnahmen geben.

L. Alle diese Maßnahmen sind im Verein mit dem Korpshygieniker durchzuführen, der zu diesem Zwecke mit dem Truppenarzt unmittelbar in Verbindung tritt.

Den Typhusverdächtigen so früh wie möglich aus der Gemeinschaft des Truppenkörpers herausholen und abschieben, muß für den

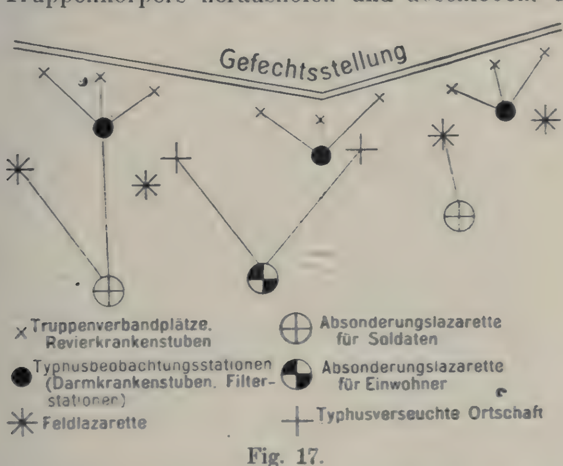


Fig. 17.

Truppenarzt oberster Grundsatz sein. Daher ist zu achten auf die geringste Veränderung in dem Befinden der Mannschaften unter ausgiebigster Vornahme von Temperaturmessungen, auch in der Umgebung von Krankheitsverdächtigen. Bei diesen klinischen Ermittelungen hat der Beratende Innere Mediziner mitzuwirken. Gleichzeitig werden Winke für Verbesserung der hygienischen Zustände, namentlich in den Quartieren, gegeben und besonders auf die Notwendigkeit der Einrichtung von Badeanstalten hingewiesen. Es sind dann überall unmittelbar hinter der Front, im Operations- und im Etappengebiete beachtenswerte Badeeinrichtungen (Wannen- und Brausebäder) improvisiert worden, so daß für die Reinlickeit des Körpers in gründlichster Weise gesorgt wurde. Als die Typhusfälle sich zu mehren anfingen, wurde die Anordnung getroffen, daß die zunächst generell in den Ortskrankenstuben und Feldlazaretten untergebrachten Typhusverdächtigen bald direkt von der Truppe aus in besondere, dicht hinter der

*) Hier nicht wiedergegeben (s. Med. Klinik 1915, 6). In entsprechend den oben entwickelten Grundsätzen.

Front liegende (Typhusbeobachtungsstationen (Darmkrankenstuben) kamen (vgl. Skizze Fig. 17).

Diesen Beobachtungsstationen, die gewissermaßen als „Filter" dienen und mit klinischer Beobachtung und mit Ausnutzung der bakteriologischen Hilfsmittel des Laboratoriums des beratenden Hygienikers (resp. Korpshygienikers) die ihnen zugehenden Fälle sichten sollen, wurden wiederum unsere anfangs mündlich gegebenen Vorschläge als gedruckte „Grundsätze für die Klarstellung typhusverdächtiger Erkrankungen in den Typhusbeobachtungsstationen" an die Hand gegeben. In diesen wird speziell auf den Wert und die Art der bakteriologischen diagnostischen Hilfsmittel und die Technik der Probeentnahmen kurz hingewiesen.

Das Meldewesen, das als integrierender Bestandteil einer geordneten Typhusbekämpfung anzusehen ist, ist auch im Kriege von besonderer Bedeutung.

Wichtig erscheint, vor allem den Korpsarzt und seinen Korpshygieniker durch tägliche Rapporte seitens der Darmkrankenstuben (Typhusbeobachtungsstationen) und Seuchenlazarette über Zahl, Art und Zugehörigkeit aller Verdachtsfälle einerseits und über die dort erfolgten Typhusfeststellungen andererseits sofort in Kenntnis zu setzen. Aufgabe des Korpsarztes (Korpshygienikers) wird es sein, unverzüglich dem Truppenarzte (am besten durch

Schema für ein gut und schnell funktionierendes Meldewesen.

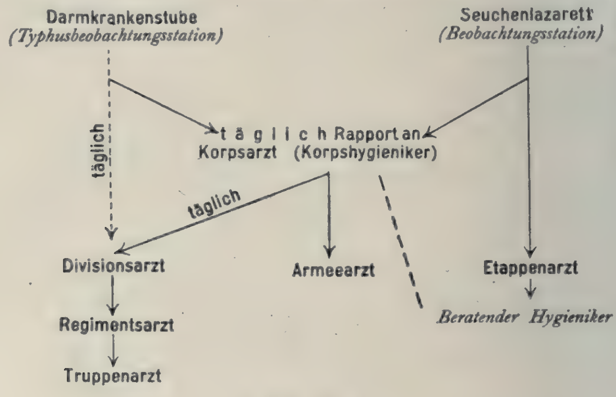


Fig. 18.

den Divisionsarzt) die Typhusfeststellungen mitzuteilen. Gemeinsam mit ihm muß der Korpshygieniker örtliche Ermittlungen vornehmen und alle erforderlichen Bekämpfungsmaßnahmen einleiten und kontrollieren. Daß der Korpshygieniker wiederum in ständiger Verbindung mit dem beratenden Armeehygieniker stehen muß, ergibt sich von selbst. Seine weiteren Aufgaben bei der Handhabung des Meldewesens und die direkte Berichterstattung der Seuchenlazarette an den Etappenarzt und damit an den beratenden Hygieniker ergeben sich aus nachstehendem Schema, das einen gewissen Anhaltspunkt geben soll. Je nach den örtlichen Verhältnissen wird sich das Meldewesen verschieden gestalten.

Das Laboratorium des beratenden Hygienikers teilt das Ergebnis der bakteriologisch-serologischen Untersuchung der Blutproben sowie der gleichzeitig eingesandten Stuhl- und Harnproben, die auf dem schnellsten Wege befördert werden müssen, der einsendenden Stelle telegraphisch mit.

Sobald unter Anwendung klinischer oder bakteriologischer Methoden der Verdacht auf Typhus sich bestätigt hat, werden die Kranken mittels geeigneter Kraftwagen in besondere „Absonderungslazarette" (Typhuslazarette) gebracht. Keinesfalls ist bei dringendem Typhusverdacht das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung abzuwarten.

Auch in diesen „Typhuslazaretten“ ist eine Abteilung als Beobachtungsstation eingerichtet, in der etwaige direkt aus der Front kommende, noch unklare Fälle zurückgehalten werden.

Die auch in Friedenszeiten beim Militär geforderte Feststellung der bakteriologischen Genesung — drei bazillenfreie Stuhl- und Harnproben aus der Rekonvaleszenz, die erste 10 Tage nach Eintreten dauernder Entfieberung, die zweite eine Woche später, die dritte nochmals eine Woche später — ist zum ausnahmslosen Gesetz zu erheben und mit Hilfe einer vorgeschriebenen Übersichtsliste für jedes Typhuslazarett streng und rücksichtslos durchzuführen.

Da aber nicht alle als bakteriologisch genesen, d. h. bazillenfrei angesehenen Rekonvaleszenten körperlich soweit wiederhergestellt sind, daß sie sofort zur Front zurückkehren können, mußte man noch einen Schritt weitergehen. Es wurde ein eigenes Genesungsheim für bazillenfreie Typhusrekonvaleszenten in Feindesland geschaffen. Die Mannschaften werden hier durch systematische Übungen, Turnen u. dgl. wieder an den Dienst in der Truppe gewöhnt. Etwaige Dauerausscheider wurden wiederum in besonderen Anstalten untergebracht. Dauerausscheider werden nicht wieder zur Truppe entlassen. Auch von den wieder zur Truppe zurückgekehrten Typhusrekonvaleszenten wurden weiterhin regelmäßig alle 4 Wochen Stuhl- und Harnproben bakteriologisch untersucht, um eventuell noch vorübergehende Ausscheider herauszufinden. Das gleiche geschah bei allen Regimentern, in denen ein irgendwie gehäuftes Auftreten von Typhus zu verzeichnen war; Mann für Mann wurden dreimal nacheinander in wöchentlichen Intervallen bakteriologisch untersucht, um eventuell noch Dauerausscheider nach leichtem, unbemerkt gebliebenem Typhus ausfindig zu machen. Ebenso wurden alle Mannschaften (besonders bei den Rekrutendepots), die vor ihrem Dienstantritt Typhus durchgemacht haben, bakteriologisch durchuntersucht. Es ist so fast unmöglich, daß ein Bazillenausscheider der Entdeckung entgehen kann.

Auf die Ausstattung der Typhuslazarette mit allen unter Feldverhältnissen nur denkbaren hygienischen Einrichtungen wurde der größte Wert gelegt. An Improvisationsarbeiten auf dem Gebiete der Krankenpflege und des Gesundheitsschutzes wurde Hervorragendes geleistet: Dampf- und Formalindesinfektionsapparate, Kammern für desinfizierte und nichtdesinfizierte Sachen, Musteranlagen für Hände-, Wäsche-, Stuhl- und Harndesinfektion, Badeeinrichtungen, Waschanstalten, besondere Küchen für Personal und Kranke waren überall vorhanden. Den Seuchenlazaretten wurden ausgebildete und bewährte Desinfektoren zur Verfügung gestellt. Der Ausübung peinlichster Desinfektion wurde nächst der Behandlung der Kranken die größte Sorgfalt gewidmet. Durch Belehrung und Beispiel wurden die in dem vom Kaiserlichen Gesundheitsamt herausgegebenen Typhusmerkblatt angegebenen und durch eingehende Sondervorschriften noch ergänzten Desinfektionsanweisungen immer wieder eingeübt und in den Lazaretten ausgehängt. Andererseits gingen wir bald daran, das zur Typhuspflege bestimmte Personal besonders dafür auszubilden. Das geschah zuerst im Etappenhauptort in von uns abgehaltenen Kursen mit Frage- und Antwortspiel, verbunden mit praktischen Übungen und Besichtigungen. Später wurde das mit Rücksicht auf Lehrzwecke besonders eingerichtete Typhuslazarett für typhuskranke Zivilisten dafür benutzt; dort wurden unter der Aufsicht des beratenden Hygienikers und unter der Anleitung eines ausgebildeten Stammpersonals Desinfektoren, Schwestern und Pfleger in besonderen 14tägigen Kursen unterrichtet, bis ihnen die Pflege der Typhuskranken sowie die laufende und Schlußdesinfektion in Fleisch und Blut übergegangen waren. Erst dann wurden sie den Seuchenlazaretten überwiesen.

Auf die Einzelheiten der Einrichtung dieses improvisierten Seuchenlazarettes kann hier nicht näher eingegangen werden. (Wir verweisen auf unsere Arbeit in Med. Klinik 1915, Nr. 6.)

Es erübrigt noch, darauf hinzuweisen, daß es nötig ist, die hygienischen Zustände in den Schützengräben, im Operations- und Etappengebiete mit eigenen Augen kennen zu lernen, um an Ort und Stelle hygienische Mißstände aufzudecken und abzustellen.

Ganz besondere Aufmerksamkeit ist auf die Zivilbevölkerung zu richten, die, seßhaft oder flüchtig, als Verbreiter des Typhus unter sich, aber auch unter unsern Soldaten in Betracht kommt. Unsere Maßnahmen, so zweckmäßig und vollkommen sie sein mögen, würden halbe Maßregeln sein, wenn wir uns darauf beschränken wollten, nur innerhalb unserer Truppen mit dem Typhus aufzuräumen. Wir müssen das gleiche auch bei der Zivilbevölkerung erstreben, mindestens solange, als es uns in dem Stellungskriege möglich ist. Nachdem wir durch systematisches Absuchen aller Ortschaften die starke endemische Verbreitung des Typhus unter der Zivilbevölkerung kennen gelernt hatten, gingen wir von Anfang an auch ihm energisch zuleibe. Die vorgefundenen Kranken und eben Genesenen aus den Ortschaften hinter der Front wurden in das erwähnte, für Zivilpersonen ad hoc eingerichtete Absonderungslazarett in D. überführt und dort solange zurückgehalten, bis ihre bakteriologische Genesung festgestellt war. Dann kamen sie in diesem Orte, der von militärischer Belegung freigehalten wurde, in Bürgerquartiere und wurden noch weiterhin beobachtet. Wir haben zahlreiche Typhuskranke und -verdächtige im Operationsgebiet ausfindig gemacht und in D. untergebracht. Darunter fanden sich auch zahlreiche chronische Bazillenträger. Auch diese kamen samt und sonders in unser Absonderungshaus, und zwar in eine besondere Abteilung. Dort wurden sie, und zwar in der dafür eingerichteten Desinfektionsschule, angehalten, unter Aufsicht ihre Ausscheidungen selbst zu desinfizieren. Um ihnen ihren Zustand und seine Gemeingefährlichkeit klarzumachen, wurden ihnen gedruckte „Verhaltungsmaßregeln für Typhusbazillenträger“ (s. S. 591) in die Hand gegeben.

Schließlich wurden noch die bei uns üblichen Vorsichtsmaßregeln bei Todesfall an Typhus zusammengestellt und den in Betracht kommenden Stellen zugänglich gemacht („Verhalten bei Todesfall an Typhus“).

Auf diese Weise glaubten wir für rechtzeitige Erkennung der Seuche in ihrem vollen Umfange, für den davon betroffenen Menschen, sei er Soldat, sei er Zivilperson, und der Verhinderung ihrer Ausbreitung bei Militär und Zivil hinlänglich gesorgt zu haben. Da Ärzte im Feindesland fast durchgehends fehlten, wodurch die Gefahr, daß der Typhus unter der Zivilbevölkerung um sich griff, zweifellos erhöht wurde, wurde die gesamte ärztliche Behandlung der Eingeborenen von unsern Ärzten übernommen; es wurde auch den Bürgermeistern zur Pflicht gemacht, jeden Krankheitsfall dem Ortskommandanten zu melden. Diese Hoffnung hat sich allerdings meist nicht erfüllt, da das Bedürfnis besteht, diese Krankheit zu verheimlichen. Um so mehr war es notwendig, entsprechend unsern „Leitsätzen für die örtlichen Ermittelungen nach Typhus und die Ausfindigmachung von Bazillenträgern“ (s. oben) zu verfahren, den Ort und seine Bewohner von Grund aus sanitätspolizeilich zu durchsuchen und dies allwöchentlich zu wiederholen. Dafür reichten allerdings die Kräfte, über die die Formation des beratenden Hygienikers verfügt, nicht aus. Es wurde deshalb im Benehmen mit den Korpsärzten und dem Etappenarzt an jedem irgendwie wichtigen Punkt ein geeigneter Sanitätsoffizier am Ort oder in der Nähe gewissermaßen als lokaler Typhuskommissar bestellt, dem die Aufgabe zufiel, das von uns begonnene Werk mit unserer Unterstützung fortzusetzen.

Die von uns vorgenommenen bzw. veranlaßten epidemiologischen Ortsaufnahmen (Karte mit Einzeichnungen und die angelegte Übersichtsliste) gaben uns dann das genaue Bild über die tatsächliche Ausbreitung des Typhus, wodurch die Bekämpfung auch beim Wechsel der Truppen sehr erleichtert wurde.

In welchem Umfang, abgesehen von kranken, krank gewesenen und typhusbazillenausscheidenden Menschen selbst, die mit diesen unmittelbar und mittelbar in Berührung gekommenen Dinge (Nahrungsmittel, Ablagerungsstätten von Fäkalien, Abfallstoffen usw.) bei der Typhusverbreitung mitwirken, ist oben auseinandergesetzt. Die Besichtigung mit eigenen Augen wies aber auch zugleich den Weg, wie zumal unter Feldverhältnissen Besserung der hygienischen Zustände zu erzielen war. Die Zeit des Stillstandes der eigentlichen Kriegsoperationen war dazu benutzt worden, um Sauberkeit, so gut es ging, allenthalben einzuführen und zu erhalten. Eine besondere regelmäßige Kontrolle der hygienischen Verhältnisse wurde vorgenommen bei: Bahnhöfen, Schlächtereien, Bäckereien, Feldküchen, Kriegsverpflegungsanstalten, Quartieren usw. mit Berücksichtigung etwa vorhandener Bazillenträger. Personen, die Typhus überstanden haben, wurden vorsichtshalber aus solchen Betrieben ausgeschaltet bzw. zu ihnen gar nicht erst zugelassen.

Wenn es auch, wie wir gesehen haben, bei einem Belagerungskriege wohl möglich ist, eine systematische Typhusbekämpfung genau so energisch, ja mit Hilfe von militärischen Zwangsmaßregeln noch exakter durchzuführen wie im Frieden, so ist das doch ganz anders, wenn die kämpfenden Truppen unaufhaltsam vorwärtsgehen. Da kann man diese Maßnahmen zur Verhütung und Bekämpfung des Typhus nur schwer durchführen. Dann ist die Typhusschutzimpfung, wie oben ausgeführt, eine weitere Waffe im Kampfe gegen diese Seuche.

Gesetzliche Bestimmungen für die Typhusbekämpfung.

1. Für das Deutsche Reich. — Organisation und Erfolge der systematischen Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches.

Da der Typhus abdominalis nicht zu den „gemeingefährlichen“ Krankheiten gehört, die das Reichsgesetz vom 30. Juni 1900 im § 1 aufzählt und für deren Bekämpfung es in seinen weiteren Paragraphen eingehende Vorschriften enthält, kann nur § 48 dieses Gesetzes zu seiner direkten Bekämpfung angewandt werden. Danach wird der Kampf gegen den Typhus ebenso wie gegen die anderen, im § 1 nicht genannten Krankheiten nach landesrechtlichen Vorschriften geregelt.

Eine indirekte Bekämpfung des Typhus ermöglichen die §§ 35ff. Nach diesen besteht eine staatliche Überwachung der öffentlichen Versorgungsanlagen für Trink- und Wirtschaftswasser. Im weiteren sind die Gemeinden verpflichtet, gesundheitsgefährliche Mißstände bei der Beseitigung von Abfallstoffen abzustellen. Das Reichsgesetz besagt dann weiter, daß die Bundesstaaten sich im Kampfe gegen die übertragbaren Krankheiten gegenseitig zu unterstützen haben.

Ein einheitliches Reichsgesetz für die eigentliche Typhusbekämpfung fehlt also.

Dagegen besteht eine systematische Bekämpfung des Typhus im Südwesten des Reiches.

Wenn auch die Statistik der deutschen Städte in den letzten Jahrzehnten eine dauernde Abnahme der Typhustodesfälle erkennen läßt, so zeigte es sich doch im Laufe der Zeit immer mehr, daß die Krankheit auf dem flachen Lande im Westen des Reiches*) eine größere Verbreitung gewonnen hatte, als im allgemeinen an-

*) Das Deutsche Reich in gesundheitlicher und demographischer Beziehung, Festschr. 1907, S. 114ff. Verlag von Puttkammer & Mühlbrecher, Berlin.

genommen worden war. Insbesondere waren es der preußische Regierungsbezirk Trier, die bayerische Pfalz, die reichsländischen Bezirke Unter-Elsaß und Lothringen, sowie das oldenburgische Fürstentum Birkenfeld, wo ein endemisches Vorhandensein des Darmtyphus durch besondere Ermittlungen festgestellt wurde. Da die Gefahr drohte, daß bei der stark fluktuierenden Arbeiterbevölkerung dieser industriereichen Bezirke eine Ausstreuung des Ansteckungsstoffes nach allen Seiten erfolgen könnte, und mit Rücksicht darauf, daß für den Fall eines Krieges mit Frankreich dieses Gebiet für den Aufmarsch in Frage kam, wurde besonders zur Sicherung der Schlagfertigkeit des Heeres im Jahre 1904 eine verstärkte Typhusbekämpfung unter Mitwirkung der Reichsverwaltung ins Leben gerufen. Leitend war dabei der von Robert Koch und seinen Schülern mit Nachdruck betonte Grundsatz, daß der Entstehungsort und zugleich der wichtigste Sitz und gefährlichste Verbreiter des Typhusbazillus der infizierte Mensch sei. Um den Krankheitserreger hier allerorts aufzusuchen und die Typhusherde ausfindig zu machen, reichten die durch hygienische Aufgaben der verschiedensten Art in Anspruch genommenen beamteten Ärzte nicht aus, vielmehr schien es zweckmäßig, hierfür besondere bakteriologische Untersuchungsanstalten einzurichten. Nachdem die preußischerseits erfolgte Schaffung solcher Typhusstationen in Trier und Saarbrücken sich bei der Aufdeckung der Typhusfälle bewährt hatte, wurde in der Folgezeit das gesamte vorerwähnte Typhusgebiet mit gleichartigen Anstalten besetzt, so daß zurzeit die nachbezeichneten Orte bakteriologische Untersuchungsanstalten für die Typhusbekämpfung besitzen: Trier, Saarbrücken im preußischen Regierungsbezirk Trier, Landau in der bayerischen Pfalz, Idar im oldenburgischen Fürstentume Birkenfeld, Straßburg im Elsaß, sowie Metz in Lothringen.

Diese Untersuchungsanstalten sind Landeseinrichtungen. Zur Sicherung eines einheitlichen Vorgehens und gleichmäßigen Zusammenwirkens dieser Anstalten ist ein Reichskommissar für die Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches im November 1904 bestellt worden, der unmittelbar dem Reichskanzler (Reichsamt des Innern) untersteht und seinen Dienstsitz in Saarbrücken (Regierungsbezirk Trier) hat. Anfangs war es ein Verwaltungsbeamter (Jurist), neuerdings ist es ein höherer Medizinalbeamter. Für Bayern ist ein Landeskommissar zu diesem Behufe bestellt. Es obliegt dem Reichskommissar die Aufgabe, dafür zu sorgen, daß bei der Anordnung und Durchführung der Bekämpfungsmaßnahmen gegen den Typhus die möglichste Einheitlichkeit und Gleichmäßigkeit in den beteiligten Bundesstaaten gewahrt wird, und ein planmäßiges Zusammenarbeiten der Typhusstationen stattfindet. Er hat darauf zu achten, daß das gemeinsame Vorgehen gegen den Unterleibstyphus innerhalb seines Dienstbereichs stets im Einklange mit den hierfür aufgestellten Grundsätzen über die Bekämpfung dieser Krankheit erfolgt, und er steht zu diesem Behufe mit allen in Betracht kommenden staatlichen und kommunalen Behörden in Verbindung. Er hat auch auf die allgemeinen gesundheitlichen Verhältnisse und Einrichtungen innerhalb seines Dienstbezirkes, die für die Abwehr der Typhusgefahr besonders in Betracht kommen, namentlich auf die Trinkwasserversorgung, die Beseitigung der Abfallstoffe und die Wohnungsverhältnisse fortdauernd sein Augenmerk zu richten und auf die Abstellung von Mängeln hinzuwirken. Zur Unterstützung bei der Durchführung dieser Aufgaben ist ihm ein jüngerer Arzt als Hilfsarbeiter beigegeben.

Für die Untersuchungsanstalten ist im Benehmen zwischen der Reichsverwaltung und den beteiligten Bundesregierungen eine einheitliche Dienstanweisung aufgestellt worden, wonach die Hauptaufgabe dieser Anstalten darin besteht, das ihnen zugehende typhusverdächtige Material von Kranken an der Hand von besonderen Anleitungen für die bakteriologische Feststellung des Typhus zu untersuchen. Die Ärzte an diesen Untersuchungsanstalten sind ermächtigt, erforderlichenfalls auch Ermittlungen an Ort und Stelle im Benehmen mit den zuständigen Behörden (Kreisärzten) vorzunehmen. Zur Auffindung verborgener Fälle werden die polizeilichen Meldelisten der Zugereisten, die Schulversäumnislisten, die Krankenkassenlisten, die standesamtlichen Todesmeldungen, die Schicht- und Lohnlisten der Fabriken usw., die Angaben der Desinfektoren sowie des Krankenpflegepersonals herangezogen und Nachfragen bei Geistlichen, Lehrern, Hebammen usw. Das Ziel der Ermittlungen ist, sämtliche Krankheitsfälle sowie sämtliche sonstigen Träger der Ansteckungsstoffe möglichst frühzeitig ausfindig zu machen, die Übertragungsweise aufzuklären und auf solche Weise ein wirksames Vorgehen gegen den Ansteckungsherd und gegen die Verbreitungsgefahr zu ermöglichen. Insbesondere ist dabei wichtig, festzustellen, ob es sich im Einzelfall handelt um Einschleppung, Übertragung von einem mit Typhuserregern behafteten

Menschen (Kontakt, Familienepidemie. Hausepidemie), um Wasser-. Milch- oder sonstige Nahrungsmittelinfektion. Ansteckung bei der Reinigung infizierter Wäsche. bei der Krankenpflege (Berufspflege), durch Typhusträger usw. Die Leiter der bakteriologischen Untersuchungsanstalten haben die Aufgabe, mit den beamteten Ärzten. den Polizeibehörden. den Gemeindebehörden, sowie unter sich Fühlung zu halten. um ein einträchtiges Zusammenarbeiten aller beteiligten Stellen bei der Krankheitsbekämpfung herbeizuführen. Außerdem haben sie sich nach den Weisungen der höheren Verwaltungsbehörden zu richten und sich fortlaufend über die hygienischen und sonstigen für ihre Aufgaben wichtigen Verhältnisse ihres Bezirks unterrichtet zu halten. Über ihre Tätigkeit erstatten die Untersuchungsanstalten vierteljährlich. jetzt halbjährlich. Bericht an den Regierungs(Bezirks)präsidenten und an den Reichskommissar, von dem diese Berichte an das Kaiserliche Gesundheitsamt weitergegeben werden. Außerdem wird von jeder Anstalt am Ende jeder Woche eine Wochenübersicht aufgestellt, in der die Zugänge an neuen Erkrankungen und die Abgänge durch Genesung oder Tod aufgeführt werden.

Es sind ferner allgemeine Leitsätze für die Verwaltungsbehörden bei der Bekämpfung des Typhus im Kaiserlichen Gesundheitsamte ausgearbeitet und nach ihrer Beratung im Reichsgesundheitsrate den beteiligten Bundesregierungen vom Reichskanzler übermittelt worden, damit sie zur Richtschnur beim Vorgehen der Polizei- und Verwaltungsbehörden in den Einzelstaaten dienen können. Diese Leitsätze beziehen sich auf 1. Vorbeugungsmaßregeln, 2. Anzeigepflicht für Typhusfälle. 3. Ermittlungen der Krankheit, 4. Maßregeln gegen die Weiterverbreitung der Krankheit und 5. Allgemeine Vorschriften.

Unter den Vorbeugungsmaßregeln. die in den an der Typhusbekämpfung beteiligten Ortschaften zur Anwendung kommen. sind die Beaufsichtigung des Wohnungswesens. die Reinhaltung der Aborte, die sachgemäße Entleerung der Abtrittgruben. die Wasserversorgung und Beseitigung der Abfallstoffe. die Abführung der Schmutzwässer, die verschärfte Beaufsichtigung des Verkehrs mit Nahrungs- und Genußmitteln, des Desinfektionswesens. die Beschaffung der für die Krankheit erforderlichen Einrichtungen (Personal- und Materialbedarf) zu erwähnen.

Der Anzeigepflicht sollen unterliegen sowohl die zweifellos feststehenden **Typhusfälle als auch die nur verdächtigen Erkrankungen.**

Bei der Ermittlung der Krankheit soll außer den beamteten Ärzten auch der Leiter der bakteriologischen Untersuchungsanstalt beteiligt sein. Ihm. wie den beamteten Ärzten, soll zu diesem Zwecke. soweit der behandelnde Arzt es ohne Schädigung des Kranken für zulässig hält. der Zutritt zum Krankenbette ermöglicht werden. Für jeden Typhusfall wird vom beamteten Arzt oder der bakteriologischen Anstalt ein Fragebogen nach besonderem Muster aufgestellt. Für jede Gemeinde wird ferner beim ersten Fall eine „Ortsliste“ nach besonderem Schema angelegt. Sie bilden eine wichtige Unterlage für die Ermittlung neuer Fälle in einem Ort.

Unter den Maßregeln gegen die Weiterverbreitung der Krankheit ist zunächst die Absonderung kranker und krankheitsverdächtiger Personen vorgesehen. Personen. welche nach Ausweis der bakteriologischen Untersuchung Typhusbazillen mit ihren Ausleerungen ausscheiden. jedoch gar keine oder nur geringe Krankheitserscheinungen darbieten (Typhusbazillenträger). ferner Genesende. in deren Ausleerungen bei der bakteriologischen Untersuchung noch Typhuserreger gefunden werden, sollen. soweit es sich erreichen läßt. wie Kranke behandelt werden. Wo die gesetzliche Unterlage zu solchem Vorgehen gegen Bazillenträger und Dauerausscheider fehlt oder aus wirtschaftlichen Rücksichten nicht ausführbar ist. soll durch Belehrung und Zureden versucht werden. die Bazillenträger wenigstens zur regelmäßigen Desinfektion ihrer Abgänge und der Wäsche zu bewegen und ihnen die Überzeugung beizubringen, daß sie bei Unterlassung dieser Vorsichtsmaßregeln nicht nur sich selbst von neuem anstecken können. sondern auch ihre Umgebung schwer gefährden. Die Dauerausscheider werden in einer nach besonderem Muster anzulegenden „Bazillenträgerliste“ geführt. Die Überführung Typhuskranker in ein Krankenhaus ist als beste Maßnahme zu empfehlen. Die Absonderung der Kranken soll so lange dauern. bis die Entleerungen bei mindestens zwei in einwöchigem Zwischenraume vorgenommenen bakteriologischen Untersuchungen sich als frei von Bazillen erwiesen haben. Wo es sich ermöglichen läßt, soll mit der Aufhebung der Absonderung noch gewartet werden. bis auch eine dritte, nach Ablauf einer Woche vorgenommene Untersuchung ergeben hat. daß Typhuserreger nicht mehr ausgeschieden werden. Ansteckungsverdächtige Personen sollen einer 3wöchigen Beobachtung. unter Umständen verbunden mit bakteriologischen

Untersuchungen, unterworfen werden. Außerdem sind Bestimmungen aufgestellt, die sich beziehen auf die Führung eines Krankenverzeichnisses, die Räumung von Wohnungen oder Häusern und ihre äußerliche Kennzeichnung (Typhustafeln), Krankenbeförderung, Verkehrsbeschränkung für das Pflegepersonal auf die Behandlung von Leichen, Desinfektion (laufende und Schlußdesinfektion), das Verbot größerer Menschenansammlungen, das Verhalten schulpflichtiger Personen, Schließung der Schulen und die Beschränkung Gewerbetreibender.

Der letzte Abschnitt „Allgemeine Vorschriften" enthält Bestimmungen über die wechselseitige Benachrichtigung der Militär- und Polizeibehörden, sowie den Nachrichtenaustausch der Verwaltungsbehörden benachbarter Bezirke.

Den allgemeinen Leitsätzen für die Verwaltungsbehörden bei der Bekämpfung des Unterleibstyphus sind beigegeben fünf Anlagen, nämlich Ratschläge für Ärzte bei Typhus und Ruhr (s. S. 608), das Typhusmerkblatt (s. S. 605), Muster für die Anzeigeerstattung und für die Liste der anzumeldenden Typhusfälle und die Desinfektionsanweisung bei Typhus.

Die Erfolge dieser verschärften Bekämpfung sind nicht ausgeblieben; der Rückgang der Typhuserkrankungen und Todesfälle von 2333 und 244 im Jahre 1904 auf 989 und 97 im Jahre 1916 beweist das in evidenter Weise.

Typhuserkrankungen und Todesfälle im engeren Bekämpfungsgebiet (außer Oberelsaß).

Jahr	Typhus-erkrankungen	Typhus-todesfälle	Von 100 Typhuskranken starben
1904	2 333	244	10,45
1905	1 865	229	12,3
1906	1 929	229	11,9
1907	1 631	188	11,5
1908	1 283	165	12,8
1909	962	118	12,3
1910	1 251	141	11,2
1911	1 394	166	11,9
1912	904	110	12,2
1913	832	103	11,67
1914	839	99	11,79
1915	802	99	12,34
1916	989	97	9,8
Zusammen	17 064	1 988	11,9

Auch in dem jetzigen Weltkriege sind während des Aufmarsches im Bekämpfungsgebiet Typhuserkrankungen so gut wie gar nicht festgestellt worden.

2. Landesrechtliche Gesetze und Verfügungen in den einzelnen Bundesstaaten.

Für die Bekämpfung des Typhus, der zu den meldepflichtigen Krankheiten gehört, sind für Preußen und die einzelnen Bundesstaaten gesetzliche Vorschriften ausgearbeitet worden. Für Preußen gilt das Gesetz betr. die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten vom 28. August 1905. Im großen und ganzen enthalten sie eine Erweiterung des Reichsgesetzes betr. Bekämpfung gemeinfährlicher Krankheiten vom 30. Juni 1900 insofern, als die Bestimmungen desselben auf die „übertragbaren" Krankheiten ausgedehnt werden. Dementsprechend behandeln auch die verschiedenen Abschnitte des Gesetzes 1. die Anzeigepflicht, 2. die Ermittlung der Krankheit, 3. die Schutzmaßregeln, 4. die behördliche Organisation, 5. die Entschädigungs- und 6. Kostenfrage, sowie 7. die Straf- und 8. Schlußbestimmungen.

Gleiche Bestimmungen sind in anderen Bundesstaaten erlassen.

Im übrigen bestehen in einzelnen Bundesstaaten wesentliche Unterschiede bezüglich der Meldepflicht. So ist in Württemberg der Typhus nur dann anzeigepflichtig, wenn Epidemien auszubrechen drohen oder bereits ausgebrochen sind. In Sachsen, Braunschweig, Sachsen-Altenburg, Oldenburg, Schwarzburg-Sondershausen, Schaumburg-Lippe und Elsaß-Lothringen ist schon ein Typhus**verdacht** anzeigepflichtig; in den anderen Bundesstaaten dagegen besteht diese Verpflichtung nur für **sichere** Typhen und Todesfälle an solchen.

Anhang.

Typhusmerkblatt*)

bearbeitet im Kaiserlichen Gesundheitsamt.

1. Wesen der Krankheit. Der Typhus, auch Unterleibstyphus, Darmtyphus, Nervenfieber oder Schleimfieber genannt, ist eine ansteckende Krankheit, welche durch den Typhusbazillus hervorgerufen wird. Auch viele der als gastrisches Fieber bezeichneten leichten Erkrankungen sind echte Typhusfälle.

2. Verlauf der Krankheit. Die Erkrankung an Typhus tritt meist 2 bis 3 Wochen nach Aufnahme des Ansteckungsstoffes auf. Sie beginnt in der Regel schleichend mit Kopfweh, Appetitlosigkeit und Mattigkeit. Alsdann stellen sich Fieber, Frösteln und Hitze ein, worauf die meisten Kranken bald bettlägerig werden. Daneben treten Durchfälle von hellgelber Farbe auf, das Fieber nimmt von Tag zu Tag zu und steigt gegen Ende der 1. Krankheitswoche bis zu 40° und höher. Der Kranke wird von starkem Durst gequält, seine Zunge ist belegt und, ebenso wie die Lippen, trocken, sein Schlaf unruhig. In der 2. Woche, während welcher das Fieber gleichmäßig hoch zu sein pflegt, erfolgt meist eine erhebliche Abnahme der Kräfte, auch treten Erscheinungen von seiten des Nervensystems, wie Benommenheit oder tobsüchtige Unruhe auf. Zu dieser Zeit zeigen sich auf der Brust, dem Bauch, häufig auch an den Oberschenkeln, vereinzelte flohstichähnliche hochrote Flecke, welche auf Fingerdruck verschwinden, jedoch beim Nachlaß des Druckes sofort zurückkehren. Nur selten fehlt Lungenkatarrh; zuweilen tritt Lungenentzündung auf.

Mit der 3. Woche beginnt das Fieber langsam und stufenweise wieder abzufallen, und bei günstigem Verlauf ist die Krankheit meist am Ende der 4. Woche als abgelaufen zu betrachten. Jedoch dürfen die Genesenden zu ihrer völligen Wiederherstellung oft noch einer monatelangen Erholung. In ungünstig verlaufenden Fällen bleibt das Fieber dauernd hoch, der Kräfteverfall und die Unruhe des Kranken nehmen zu und in der 4. oder 5. Woche erfolgt der Tod. Besonders üble Zwischenfälle können den Tod schon früher herbeiführen. Die Sterblichkeit, welche durch eine angemessene Behandlung und Pflege sehr vermindert werden kann, schwankt zwischen 5 und 15 vom Hundert der Erkrankten.

Neben den Fällen mit schweren Erscheinungen kommen, wie bei anderen übertragbaren Krankheiten, solche mit leichten Zeichen und geringen Beschwerden vor, namentlich bei Kindern.

3. Behandlung der Krankheit. Man versäume ja nicht, rechtzeitig einen Arzt zuzuziehen. Da die Krankheit mit einer Geschwürsbildung im Darm einhergeht, darf dem Kranken während der Krankheit und der Genesung nur die vom Arzte verordnete Nahrung gereicht werden. Fehler in der Ernährung können die an sich bereits vorhandene Neigung zu Darmblutungen in gefährlichster Weise steigern und selbst den Tod infolge Zerreißens des Darms an den Geschwürstellen herbeiführen. Diese Gefahr besteht namentlich während der Genesung, wo sich bei dem Kranken ein starkes Hungergefühl einstellt. Eine gute Lagerung des Kranken ist notwendig, um die Gefahr des Durchliegens zu vermeiden. Solange Fieber besteht, sorge man nach näherer Anweisung des Arztes für die Pflege des Mundes und Stillung des Durstes. Einer sorgsamen Krankenpflege verdanken oft selbst Schwerkranke ihre Genesung. Eine solche Fürsorge ist vornehmlich in einem Krankenhause möglich; es liegt daher schon im Interesse des Kranken selbst, wenn er sobald als möglich dorthin gebracht wird.

4. Übertragung der Krankheit. Der Ansteckungskeim wird von den Typhuskranken hauptsächlich mit den Darmentleerungen und dem Harn, zuweilen auch

*) Ausgabe 1913. Verlag von Julius Springer, Berlin. Preis für einzeln 5 Pf., 100 Expl. M. 3.—, 1000 Expl. M. 25.—

mit dem Auswurfe, dem Nasenschleim und dem Speichel (beim Husten, Niesen, Erbrechen) ausgeschieden. Es ist dringend zu raten, bei jeder typhusverdächtigen Erkrankung Proben des Stuhlgangs, Harns und womöglich auch des Blutes an eine bakteriologische Untersuchungsanstalt zur Feststellung der Krankheit, unter Umständen wiederholt, einzusenden. Bisweilen enthalten die Entleerungen der Erkrankten noch lange Zeit nach der Genesung den Ansteckungsstoff. Manchmal scheiden auch solche Personen den Ansteckungsstoff aus, welche den Krankheitserreger zwar durch Berührung mit einem Typhuskranken oder mit infizierten Gegenständen aufgenommen haben, selbst aber an Typhus gar nicht erkrankt sind.

Zur Übertragung der Krankheit genügen selbst Spuren der Ausscheidungen. Gelangen diese auf die Leib- und Bettwäsche, die Kleider, den Fußboden, auf Eß- und Trinkgeschirre, besonders aber auf Nahrungsmittel, wie Milch, Gemüse, Obst, Salat,, so können sie leicht von anderen Personen aufgenommen werden. Auch kann der Krankheitsstoff durch Wasser, welches beim Abspülen von Eß- oder Trinkgeschirren mit Typhuskeimen verunreinigt wurde, weiter verbreitet werden. Ferner können Fliegen die Zwischenträger bilden. Eine Übertragung durch beschmutzte Gebrauchsgegenstände ist um so leichter möglich, als die Kranken im bewußtlosen Zustande die Entleerungen nicht selten unter sich gehen lassen.

Wird der Typhuskeim in der nächsten Umgebung des Kranken übertragen, so kommt es meist nur zu Einzelerkrankungen.

Geht aber der Krankheitskeim auf allgemein benutzte Nahrungsmittel — Trinkwasser, Milch — über, so können Massenerkrankungen entstehen; ja es können sogar explosionsartige Ausbrüche mit Hunderten oder Tausenden von Krankheitsfällen die Folge sein.

5. Absonderung des Kranken. Die Pflege eines Typhuskranken ist zu Hause wegen der hochgradigen Ansteckungsgefahr nur mit Schwierigkeiten durchführbar. Auch aus diesem Grunde ist es ratsam, solche Kranke sobald als möglich einem Krankenhause zu überweisen. Dies ist namentlich da zu empfehlen, wo die Wohnung zu eng oder eine Übertragung auf weitere Kreise zu befürchten ist, wie in Gasthäusern, Wirtshäusern, Bäckereien, Erziehungs-, Pflege-, Gefangen- und ähnlichen Anstalten, Schulgebäuden, Milch-, Gemüse- und anderen Lebensmittelhandlungen.

Ist jedoch die Überführung des Kranken in ein Krankenhaus ausnahmsweise nicht zu ermöglichen, so ist er in einem von der übrigen Wohnung möglichst getrennt liegenden Zimmer unterzubringen; jeder unnötige Verkehr ist von dem Kranken fernzuhalten. Es besuche niemand, den nicht seine Pflicht dahin führt, einen Typhuskranken. Namentlich sollen Kinder niemals zu Typhuskranken zugelassen werden, da sie erfahrungsgemäß leicht angesteckt werden und die Krankheit durch den Verkehr mit anderen Kindern weiter verschleppen. Kinder aus Häusern oder Familien, in denen sich Typhuskranke befinden, sind daher vom Schulbesuch und vom sonstigen Verkehr mit anderen Kindern, insbesondere auf öffentlichen Straßen und Plätzen, fernzuhalten.

Wer einen Typhuskranken, dessen Wäsche oder Bett berührt hat, reinige unmittelbar nachher die Hände gründlich mit einer desinfizierenden Flüssigkeit. (Siehe Nr. 6.)

Zur Verhütung der Übertragung ist es notwendig, daß das Krankenzimmer möglichst einfach ausgestattet ist und täglich mindestens einmal feucht aufgewischt wird. Teppiche und Vorhänge sind am besten zu beseitigen.

In Räumlichkeiten, in denen sich Typhuskranke befinden, soll man Speisen und Getränke niemals zu sich nehmen und das Tabakrauchen nicht nur aus Rücksicht für den Kranken, sondern auch im eigenen Interesse unterlassen. Von dem Kranken übriggelassene Speisereste und Getränke sind in den Abort zu schütten.

6. Verhalten des Pflegepersonals. Diejenigen Personen, welche einen Typhuskranken pflegen oder warten, sollen leicht zu reinigende Überkleider oder die ganze vordere Körperfläche bedeckende Schürzen tragen und stets die größte Reinlichkeit beobachten. Wenn sie einen Kranken oder seine Wäsche berührt oder die Entleerungen eines Kranken beseitigt haben, müssen sie ihre Hände mit Sublimatlösung oder verdünntem Kresolwasser gründlich abbürsten und nach etwa 5 Minuten mit warmem Wasser und Seife waschen. Zu diesem Zwecke soll in dem Krankenzimmer eine Schale mit Desinfektionsflüssigkeit bereitstehen. Besonders vorsichtig müssen sie beim Baden der Kranken sein; ein Verspritzen des Badewassers ist tunlichst zu verhüten. Namentlich werden sie dringend gewarnt, Speisen mit undesinfizierten und ungereinigten Händen zu berühren oder Gegenstände in den Mund zu bringen, die im Krankenraume verunreinigt sein können, z. B. Eß- und Trinkgeschirre.

7. Behandlung der Ausleerungen. Bei Typhus ist die Desinfektion am Krankenbett von ganz besonderer Wichtigkeit. Von Beginn der Erkrankung an bis zu ihrer Beendigung sind alle Ausscheidungen des Kranken sowie die von ihm benutzten Gegenstände fortlaufend zu desinfizieren. Typhuskranke dürfen Aborte nicht benutzen. Ihre Ausleerungen (Stuhlgang, Harn, Erbrochenes) sollen nur in leicht zu reinigenden Gefäßen aufgefangen und dürfen nicht in undesinfiziertem Zustande in Aborte oder auf Düngerstätten ausgegossen werden. Vielmehr müssen sie vorher mittels gleicher Menge Kalkmilch oder verdünnten Kresolwassers unschädlich gemacht werden. Die Gemische dürfen erst nach mindestens 2stündigem Stehen in den Abort geschüttet werden. Jedes Verschütten sowie jedes Beschmutzen des Bodens, der Kleider usw., und sei es auch nur mit Spuren der Ausleerungen, ist auf das sorgfältigste zu vermeiden. Die Darmentleerungen und der Harn von Typhuskranken dürfen niemals in der Nähe von Brunnen oder von Wasserläufen, aus denen Trink- oder Gebrauchswasser entnommen wird, ausgegossen werden; die entleerten Geschirre dürfen an diesen Wasserentnahmestellen nicht gereinigt werden.

Auch der Auswurf des Kranken muß vorsichtig aufgefangen und unschädlich gemacht werden: die benutzten Tücher sind in verdünntes Kresolwasser mindestens 2 Stunden lang zulegen oder in Wasser auszukochen, bevor sie zum Waschen gegeben werden. Zum Auffangen des Auswurfes, zum Abwischen des Mundes, der Nase und dergleichen können am besten Mulläppchen benutzt werden, welche nach dem Gebrauch zu desinfizieren oder zu verbrennen sind. Das Wasch- und Badewasser von Typhuskranken kann ebenfalls Ansteckung verursachen. Es muß daher unschädlich beseitigt und darf namentlich nicht in der Nähe von Brunnen oder Wasserläufen ausgegossen werden. Es ist vor der Beseitigung durch Zusatz von Chlorkalkmilch unschädlich zu machen. Von dieser ist so viel hinzuzusetzen, daß das Gemisch stark nach Chlor riecht. Die Flüssigkeit darf erst 2 Stunden nach Zusatz der Chlorkalkmilch beseitigt werden. Mit Rücksicht auf Ventile und Ableitungsrohre empfiehlt es sich, eine durch Absetzen oder Abseihen geklärte Chlorkalkmilch zu verwenden.

Personen, die, ohne selbst krank zu sein, Typhusbazillen ausscheiden (Bazillenträger), sollten sich der besonderen Gefahr, die sie für ihre Umgebung bilden, stets bewußt sein. Sie haben in gleicher Weise wie die Kranken ihre Ausleerungen so lange zu desinfizieren, bis der beamtete Arzt auf Grund einer bakteriologischen Untersuchung erklärt, daß eine Ansteckung nicht mehr zu befürchten ist. Als Material für solche Untersuchungen sind von Zeit zu Zeit Stuhlproben behufs bakteriologischer Untersuchung an eine dafür geeignete Stelle einzusenden. Außerdem sollen Bazillenträger nach jeder Stuhlentleerung ihre Hände desinfizieren oder wenigstens gründlich mit Seife waschen, weil die Gefahr besteht, daß sonst der Ansteckungsstoff auf Nahrungsmittel oder andere Gegenstände übertragen wird. Auch die Bett- und Leibwäsche der Bazillenträger ist zu desinfizieren.

8. Behandlung von Wäsche, Kleidern und Gebrauchsgegenständen. Bett- und Leibwäsche, zur Reinigung der Kranken benutzte Tücher und waschbare Kleidungsstücke sind in Gefäße mit verdünntem Kresolwasser zu legen. Sie müssen von dieser Flüssigkeit vollständig bedeckt sein und dürfen erst nach 2 Stunden weiter gereinigt werden. Nicht waschbare Kleidungsstücke sind möglichst in eines Desinfektionsanstalt durch Dampf zu desinfizieren; ist dies nicht ausführbar, so sind sie mit verdünntem Kresolwasser gut auszubürsten. Der Kranke soll sein besonderes Eß- und Trinkgeschirr haben, welches im Krankenzimmer verbleibt und hier gereinigt wird. Vor der Benutzung durch andere muß es 15 Minuten lang im Wasser, dem Soda zugesetzt werden kann, ausgekocht werden.

9. Desinfektion der Wohnung. Beschmutzte Stellen am Fußboden des Krankenzimmers sind sofort mit verdünntem Kresolwasser oder Sublimatlösung zu übergießen und nach einer Stunde aufzuwischen.

Nach Überführung des Kranken in ein Krankenhaus oder in einen anderen geeigneten Unterkunftsraum sowie nach seiner vollkommenen Genesung oder nach seinem Ableben sind das Krankenzimmer und alle etwa sonst von dem Kranken benutzten Räume nebst Inhalt nach Anweisung des Arztes gründlich zu desinfizieren, am besten durch geprüfte Desinfektoren. Besondere Sorgfalt bei der Desinfektion ist in Gasthäusern, Herbergen, Erziehungs-, Pflege-, Gefangen- und ähnlichen Anstalten, sowie auf Schiffen anzuwenden.

10. Verkehr mit Nahrungsmitteln. Die Zubereitung, Aufbewahrung und der Verkauf von Nahrungsmitteln in oder neben Räumen, wo Typhuskranke sich aufhalten, dürfen unter keinen Umständen geduldet werden. Bazillenträger dürfen

bei der Gewinnung, der Zubereitung und dem Verkauf von Nahrungsmitteln nicht beschäftigt werden.

Während einer Typhusepidemie ist der Genuß von Wasser, Milch, Obst und Gemüse in rohem Zustande dringend zu widerraten.

11. Beförderung von Typhuskranken. Typhuskranke sind, wenn möglich, in Krankenwagen zu befördern. Zur Fortschaffung von Typhuskranken soll öffentliches Fuhrwerk (Droschken, Straßenbahnwagen und dergleichen) nicht benutzt werden. Hat dies ausnahmsweise geschehen müssen, so ist alsbald eine gründliche Desinfektion vorzunehmen.

Auch von Typhusleichen kann eine Ansteckung erfolgen. Sie sind daher sobald als möglich aus dem Sterbehause in eine Leichenhalle überzuführen, oder falls eine solche nicht vorhanden ist, in einem gesonderten verschließbaren Raume aufzustellen. Die Ausstellung der Leiche im offenen Sarge, Bewirtungen im Sterbehause usw. sind gefährlich und deshalb unzulässig.

Anmerkung.

Als Desinfektionsmittel werden empfohlen:

1. Verdünntes Kresolwasser (2,5 %ig). Zur Herstellung werden entweder 50 ccm (d. h. 3—4 Eßlöffel) Kresolseifenlösung (Liquor Cresoli saponatus des Arzneibuchs für das Deutsche Reich) oder ½ l Kresolwasser (Aqua cresolica) mit Wasser zu 1 l Desinfektionsflüssigkeit aufgefüllt und gut durchgemischt.

2. Sublimatlösung (1 pro mille). Zur Herstellung werden von den käuflichen, rosa gefärbten Sublimatpastillen (Pastilli Hydrargyri bichlorati) entweder eine Pastille zu 1 g oder zwei Pastillen zu je ½ g in 1 l Wasser aufgelöst.

3. Kalkmilch. Frisch gebrannter Kalk wird unzerkleinert in ein geräumiges Gefäß gelegt und mit Wasser (etwa der halben Menge des Kalks) gleichmäßig besprengt; er zerfällt hierbei unter starker Erwärmung und unter Aufblähen zu Kalkpulver.

Die Kalkmilch wird bereitet, indem zu je 1 l Kalkpulver allmählich unter stetem Rühren 3 l Wasser hinzugesetzt werden.

Falls frisch gebrannter Kalk nicht zur Verfügung steht, kann die Kalkmilch auch durch Anrühren von je 1 l gelöschten Kalk, wie er in einer Kalkgrube vorhanden ist, mit 3 l Wasser bereitet werden. Jedoch ist darauf zu achten, daß in diesen Fällen die oberste, durch den Einfluß der Luft veränderte Kalkschicht vorher beseitigt wird.

Die Kalkmilch ist vor dem Gebrauch umzuschütteln oder umzurühren.

4. Chlorkalkmilch wird aus Chlorkalk (Calcaria chlorata), der in dicht geschlossenen Gefäßen vor Licht geschützt aufbewahrt war und stechenden Chlorgeruch besitzen soll, in der Weise hergestellt, daß zu je 1 l Chlorkalk allmählich unter stetem Rühren 5 l Wasser hinzugesetzt werden. Chlorkalkmilch ist jedesmal vor dem Gebrauche frisch zu bereiten.

Ratschläge für Ärzte bei Typhus und Ruhr *)

bearbeitet im Kaiserlichen Gesundheitsamt.

1. Anzeige. Für die wirksame Bekämpfung des Unterleibstyphus und der übertragbaren Ruhr (Dysenterie) ist es notwendig, daß außer den klinisch sichergestellten Typhus- und Ruhrerkrankungen auch jeder typhus- oder ruhr*verdächtige* Krankheitsfall unverzüglich der Behörde gemeldet wird.

Ist bei der Ankunft des Arztes der Kranke bereits verstorben, so ist gleichfalls unverzüglich Anzeige an die Behörde zu erstatten; auch ist dafür Sorge zu tragen, daß die Leiche und die von dem Verstorbenen benutzten Gegenstände bis zur weiteren Bestimmung der zuständigen Behörde in einer der Weiterverbreitung der Krankheit vorbeugenden Weise verwahrt werden.

2. Verhalten in verdächtigen Fällen. Bis zur Feststellung der Art des Leidens sind bei typhus- oder ruhrverdächtigen Erkrankungen dieselben Maßregeln zu ergreifen wie bei den festgestellten Erkrankungen.

3. Verbreitungsweise. Die Krankheit pflanzt sich durch Übertragung der Krankheitskeime von Mensch auf Mensch fort. Diese Übertragung erfolgt entweder unmittelbar im persönlichen Verkehre, z. B. durch beschmutzte Hände (eigentlicher

*) Ausgabe 1917.

Kontakt) oder mittelbar durch infizierte Gegenstände, wie Leib- und Bettwäsche, Kleider, Eß- und Trinkgeschirr, Nahrungsmittel u. a. Gelangen die Krankheitserreger in Trinkwasser oder Milch, so kann es zu Massenerkrankungen und explosionsartigen Ausbrüchen kommen. Auch Fliegen können zur Verbreitung beitragen, indem sie die Krankheitserreger von Ausscheidungen und infizierten Gegenständen auf Nahrungsmittel übertragen.

Für die bei der Bekämpfung des Typhus und der Ruhr überaus wichtige Auffindung der Krankheitsquellen ist die Mitwirkung der praktischen Ärzte unentbehrlich und von großem Vorteil. Krankheitsquellen sind zunächst die Kranken selbst, die in den Stuhlentleerungen — bei Typhus oft auch im Harn — reichlich die Krankheitskeime absondern. Besonders gefährlich sind die Leichtkranken, die nicht an das Bett gefesselt sind und daher den Ansteckungsstoff überallhin auszustreuen vermögen. Auch Genesene können nach ihrer Wiederherstellung noch monate- und bei Typhus selbst jahrelang die Krankheitskeime ausscheiden (Dauerausscheider). Nicht selten befinden sich ferner in der Umgebung der Kranken solche Personen, die, ohne selbst erkrankt zu sein, den Ansteckungsstoff aufgenommen haben und ausscheiden (Bazillenträger). Bei Typhus geht die Ansteckung zuweilen schon von solchen Fällen aus, bei denen die Krankheit erst begonnen hat und ein ausgesprochenes klinisches Krankheitsbild noch nicht vorliegt (Frühkontakte).

4. Feststellung der Diagnose. Es empfiehlt sich, daß der Arzt in jedem Falle so frühzeitig wie möglich je eine Probe des Blutes und der Ausleerungen an die zuständide bakteriologische Untersuchungsstelle unter Angabe der näheren Umstände einsendet.

Durch die Untersuchung des Blutserums kann bei zweifelhaften Fällen von Typhus oder Ruhr die Diagnose häufig rasch geklärt und oft auch nach erfolgter Genesung noch sicher gestellt werden. Außerdem lassen sich im Blute Typhuskranker sehr häufig, namentlich in der ersten Zeit der Erkrankung, durch Züchtung Typhusbazillen nachweisen. Zu letzterem Zwecke ist die Einsendung einer größeren Blutmenge (1—2 ccm) angezeigt, während für die Serumuntersuchung schon die Einsendung von etwa ¼ ccm Blut genügt. Die erforderlichen Blutmengen werden zweckmäßig durch einen Stich in das Ohrläppchen oder einen kleinen Einschnitt gewonnen. Das Blut wird am besten unmittelbar in einem kleinen, engen Reagenzröhrchen aufgefangen, wie solche gemäß der nachfolgenden Ziffer 5 zum Versand abgegeben werden; das Röhrchen ist durch einen Kork- oder Gummistopfen fest zu verschließen.

Auch Ausleerungen und Blutproben anscheinend gesunder Personen sind einzusenden, sofern diese Personen dem Arzte verdächtig erscheinen, Träger des Ansteckungsstoffes zu sein.

Da eine einmalige bakteriologische Untersuchung, wenn sie negativ ausfällt, noch nicht sicher beweist, daß kein Typhus vorliegt, so sind die Proben wiederholt einzusenden.

Bekommt ein Arzt in einem Orte einen Typhus- oder Ruhrkranken in Behandlung, so ist es sehr erwünscht, daß er die Ursache und die Herkunft der Krankheit zu ergründen sucht und nachforscht, ob nicht noch weitere verdächtige Fälle in der Umgebung des Kranken oder sonst im Orte sind.

5. Versendung des Untersuchungsmaterials. Die Einsendung von Proben an amtliche bakteriologische Untersuchungsanstalten erfolgt am besten mit der Briefpost. Es sind dabei Versandgefäße zu benutzen, die in ausgehöhlte Holzklötze und Blechbehälter sich einschieben lassen und von den durch die Behörden bekanntgegebenen Stellen unentgeltlich bezogen werden können (z. B. in Preußen und Bayern von den Apotheken).

In jedem Falle müssen die Sendungen fest verschlossen und mit deutlicher Adresse, mit Namen und Wohnung des Absenders sowie mit dem Vermerke: „Vorsicht Untersuchungsmaterial" versehen werden.

Bei der Beförderung als Postpaket ist die Sendung als „dringendes Paket" aufzugeben.

Jeder Sendung ist ein Schein beizugeben, auf dem verzeichnet sind Name, Geschlecht, Alter und Wohnort des Erkrankten, die mutmaßliche Art der Erkrankung, der Tag des Beginns der Erkrankung, der Tag des etwaigen Todes, der Zeitpunkt der Entnahme des Materials, der Name und Wohnort des Arztes, der das Material entnommen hat, und die Stelle, welcher das Ergebnis der Untersuchung mitgeteilt werden soll.

Unmittelbar nach der Entnahme sind die Proben sobald als möglich zu ver-

packen und zu versenden, weil sonst das Ergebnis der Untersuchung in Frage gestellt wird.

6. Absonderung der Kranken. Der Kranke ist abzusondern; seine Pflege ist, wenn irgend möglich, berufsmäßigen Krankenpflegern zu übertragen. Ist die Absonderung in seiner Behausung nicht möglich, so ist darauf zu dringen, daß der Kranke in ein Krankenhaus oder in einen anderen geeigneten Unterkunftsraum übergeführt wird. Dies gilt namentlich dann, wenn der Kranke in einem Gasthaus, einer Erziehungs-, Pflege-, Gefangen- oder ähnlichen Anstalt, einem Schulgebäude, einer Milch-, Gemüse- oder anderen Lebensmittelhandlung oder auf einem Schiffe wohnt, oder wenn die Angehörigen des Kranken durch diesen besonders gefährdet sind (z. B. bei großer Unreinlichkeit, Mangel an Pflege, Vorhandensein vieler Kinder).

Da Kranke die Ansteckungskeime noch eine Zeit lang nach ihrer klinischen Genesung in ihrem Körper beherbergen und mit den Ausscheidungen entleeren können, so sollten sie so lange abgesondert bleiben, bis sich ihre Ausscheidungen als frei von Krankheitskeimen erwiesen haben. Es sind hierzu vom 10. Tage nach der Entfieberung ab in etwa 8tägigen Zwischenräumen so lange Stuhl und bei Typhus auch Harn an die bakteriologische Untersuchungsstelle einzusenden, bis zwei- oder dreimal hintereinander die Entleerungen sich als frei von Krankheitskeimen erwiesen haben. Ist letzteres nach Ablauf von 10 Wochen, vom Beginne der Erkrankung ab gerechnet, noch nicht der Fall, so kann die Absonderung zwar aufgehoben werden, jedoch sind die betreffenden Personen dann nach den Bestimmungen über Bazillenträger zu behandeln.

7. Belehrung der Umgebung des Kranken. Das Wartepersonal und die Umgebung des Kranken sind auf die Ansteckungsgefahr hinzuweisen und über deren Verhütung an der Hand des Typhus- und des Ruhr-Merkblattes*) zu unterrichten. Namentlich sind sie auf die Notwendigkeit einer gründlichen Desinfektion der Hände hinzuweisen, sowie darauf, daß sie sich des Essens im Krankenraum enthalten und eine Beschmutzung der Kleider und des Fußbodens durch Verspritzen der Ausleerungen des Kranken vermeiden sollen.

Auf die unschädliche Beseitigung der Ausleerungen des Kranken sowie des Badewassers und auf die Vornahme der erforderlichen Desinfektionen ist mit besonderem Nachdruck hinzuwirken. Die Desinfektion hat nach der hierfür erlassenen Desinfektionsanweisung zu erfolgen (vgl. die nachstehende Anmerkung).

Anmerkung.

Als Desinfektionsmittel werden empfohlen:

1. Verdünntes Kresolwasser (2,5%ig). Zur Herstellung werden entweder 50 ccm (d. h. 3—4 Eßlöffel) Kresolseifenlösung (Liquor Cresoli saponatus des Arzneibuchs für das Deutsche Reich) oder ½ l Kresolwasser (Aqua cresolica) mit Wasser zu 1 l Desinfektionsflüssigkeit aufgefüllt und gut durchgemischt.

2. Kalkmilch. Frisch gebrannter Kalk wird unzerkleinert in ein geräumiges Gefäß gelegt und mit Wasser (etwa der halben Menge des Kalkes) gleichmäßig besprengt; er zerfällt hierbei unter starker Erwärmung und unter Aufblähen zu Kalkpulver.

Die Kalkmilch wird bereitet, indem zu je 1 l Kalkpulver allmählich unter stetem Rühren 3 l Wasser hinzugesetzt werden.

Falls frisch gebrannter Kalk nicht zur Verfügung steht, kann die Kalkmilch auch durch Anrühren von je 1 l gelöschten Kalk, wie er in einer Kalkgrube vorhanden ist, mit 3 l Wasser bereitet werden. Jedoch ist darauf zu achten, daß in diesen Fällen die oberste, durch den Einfluß der Luft veränderte Kalkschicht vorher beseitigt wird.

Die Kalkmilch ist vor dem Gebrauch umzuschütteln oder umzurühren.

3. Chlorkalkmilch wird aus Chlorkalk (Calcaria chlorata), der in dicht geschlossenen Gefäßen vor Licht geschützt aufbewahrt war und stechenden Chlorgeruch besitzen soll, in der Weise hergestellt, daß zu je 1 l Chlorkalk allmählich unter stetem Rühren 5 l Wasser hinzugesetzt werden. Chlorkalkmilch ist jedesmal vor dem Gebrauche frisch zu bereiten.

Ausscheidungen des Kranken (Stuhlgang, bei Typhus auch Erbrochenes, Harn und Auswurf) sind in Nachtgeschirren, Steckbecken oder dergleichen auf-

*) Behörden sowie gemeinnützige Körperschaften und Vereine können Abzüge dieser Merkblätter vom Kaiserlichen Gesundheitsamte zu Berlin unentgeltlich beziehen, einzelne Exemplare auch Privatpersonen.

zufangen und alsdann sofort mit der gleichen Menge von Kalkmilch oder verdünntem Kresolwasser zu übergießen. Die Gemische dürfen erst nach mindestens 2stündigem Stehen in den Abort geschüttet werden.

Badewässer sind mit Chlokalkmilch oder Kalkmilch zu desinfizieren: von der Chlorkalkmilch ist so viel hinzuzusetzen, daß das Gemisch nach kräftigem Umrühren stark nach Chlor riecht, von der Kalkmilch so viel, daß das Gemisch kräftig rotgefärbtes Lackmuspapier deutlich und dauernd blau färbt; in allen Fällen darf die Flüssigkeit erst 2 Stunden nach Zusatz des Desinfektionsmittels beseitigt werden, aber nicht in der Nähe von Brunnen. Mit Rücksicht auf Ventile und Ableitungsrohre empfiehlt es sich, hier eine durch Absetzen oder Abseihen geklärte Chlorkalkmilch zu verwenden.

Hauptsächlichste Literatur.

1) Denkschrift über die seit dem Jahre 1903 unter Mitwirkung des Reichs erfolgte systematische Typhusbekämpfung im Südwesten Deutschlands (mit 3 Tafeln und 23 in den Text gedruckten Abbildungen). Arb. aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, Bd. XL. Verlag Julius Springer. Berlin 1912.
2) Gaethgens, Typhus abdominalis. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und patholog. Anatomie (Lubarsch-Ostertag), XVIII. Jahrg., I. Abt., 1915.
3) Wodtke, Das Preußische Gesetz, betreffend die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten, insbesondere die Bekämpfung des Typhus im Südwesten des Reichs. Zeitschr. f. Medizinal-Beamte 1914, H. 14.
4) Kutscher, Typhus abdominalis. Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Zweite vermehrte Auflage. Verlag Gustav Fischer. Jena 1913.
5) Uhlenhuth, Olbrich u. Messerschmidt, Typhusverbreitung und Typhusbekämpfung im Felde. Med. Klinik 1915, Nr. 6.
6) Verhandlungen d. Warschauer Kongreß für innere Medizin. Verlag J. F. Bergmann. Wiesbaden 1916.

Paratyphus und infektiöse Fleischvergiftungen.

Von

Professor Dr. **Paul Uhlenhuth,**

Straßburg i. E.

Mit 1 Figur im Text.

Geschichtliches.

Bei einer im Jahre 1888 in Frankenhausen nach Genuß des Fleisches einer wegen Darmkatarrh notgeschlachteten Kuh beobachteten Massenerkrankung, züchtete Gärtner aus dem angeschuldigten Fleisch und der Milz eines Verstorbenen einen Bazillus, der — als B. enteritidis Gärtner bezeichnet — als Erreger dieser Fleischvergiftung zu betrachten war. Gaffky und Paak hatten schon 1885 bei einer Massenerkrankung in Röhrsdorf einen ähnlichen Befund erhoben. Diese Beobachtungen wurden sehr bald bestätigt. Man faßte die in den verschiedenen Fällen gefundenen morphologisch und kulturell sich gleichenden Bakterien als einheitliche auf und bezeichnete sie ganz allgemein als Enteritisbakterien mit Hinzufügung des Namens ihres Fundorts oder des Autors. Zu diesen Bakterien gesellten sich später auf Grund der Arbeiten von Achard und Bensaude (1896), Schottmüller (1900) und Kurth (1901) die nahe verwandten Paratyphusbazillen, die typhusähnliche Erkrankungen beim Menschen hervorrufen und ebenfalls in den verschiedensten Ländern bei zahlreichen Nahrungsmittel- bzw. Fleischvergiftungen als Erreger festgestellt wurden. Weiterhin stellte es sich heraus, daß diese Bazillen die Erreger von verschiedenen Tierkrankheiten sind.

Im Laufe des bakteriologischen Studiums der Paratyphusbazillen lernte man auf Grund der Untersuchungen von Schottmüller, Kayser und Brion zwei Typen unterscheiden, den Typus A (Brion-Kayser) und den Typus B (Schottmüller). Der erstere spielt eine weit geringere Rolle als der Bac. Paratyphi Typus B. Wir wollen zuerst den letzteren betrachten.

Er wird in der Regel schlechthin als Paratyphusbazillus bezeichnet und gehört mit dem Hogcholera- oder Schweinepestbazillus, dem Loefflerschen Mäusetyphusbazillus, dem Psittakosisbazillus (Erreger der infektiösen Enteritis der Papageien), von denen er nicht zu unterscheiden ist, in eine Gruppe von Bakterien, die man als Para-

typhus- oder Hogcholeragruppe bezeichnet und die in ihrem kulturellen und serologischen Verhalten zwischen dem Typhusbazillus und B. coli steht.

Bazillus Paratyphi B.

Morphologie.

Morphologisch unterscheidet sich der Paratyphusbazillus kaum vom Typhusbazillus. Nur in seiner Beweglichkeit, die in 12stündigen bei Zimmertemperatur gewachsenen Kulturen außerordentlich lebhaft ist und an die der Vibrionen erinnert, zeigt er ein etwas anderes Verhalten als der Typhusbazillus, dessen Bewegung träger und mehr schlängelnd ist. Die peritrichen Geißeln sind beim Paratyphus zahlreicher und länger als beim Typhus. Die Paratyphusbazillen färben sich leicht mit gewöhnlichen Anilinfarben und sind gramnegativ.

Kulturelles Verhalten.

Auch kulturell ähnelt der Paratyphusbazillus dem Bac. Typhi, jedoch weicht er von ihm in vielen Punkten ab, so daß eine scharfe Trennung sicher möglich ist. Er wächst auf Agar in grauweißlichen, hellen, runden, scharfrandigen Kolonien. Das Wachstum ist im allgemeinen üppiger als das der Typhusbazillen, aber zarter als das des Bact. coli. Ebenso wie beim Typhusbazillus werden sogenannte Mutationsformen beobachtet (s. Typhus). Neben den hellen treten trübe gelbliche Kolonien auf. Gelatine wird nicht verflüssigt; Bouillon wird gleichmäßig getrübt. Auf den Drigalski-Conradi- und den Endoplatten wächst er ähnlich wie der Typhusbazillus. Seine Kolonien sind meist etwas weniger durchsichtig, doch sind die Unterschiede nicht so groß, daß man die Kolonien dem Aussehen nach mit Sicherheit unterscheiden könnte. Von Drigalski und R. Müller ist eine „Schleimwallbildung“ (dunkles eingesunkenes Zentrum mit hellem Schleimwall) beschrieben, die besonders bei aus Menschen und Tieren gezüchteten Paratyphusstämmen vorkommen soll. Auch zahlreiche kleine Knötchen sind in großen Kolonieen der Schleimwallbildner beobachtet. Auf Malachitgrünagar (Loeffler) wächst der Paratyphusbazillus sehr üppig. Die Kolonieen sind glasig durchscheinend. Der Nährboden wird gelblich verfärbt. Traubenzuckerhaltige Nährboden werden unter Gasbildung vergoren, im Neutralrotager entwickelt sich außer Gasbildung fluoreszierende Verfärbung (Reduktion). Rohr- und Milchzucker werden nicht vergoren. Säurebildung findet nicht statt. Milch wird nicht zur Gerinnung gebracht; nach längerem Wachstum wird Alkali gebildet und die Milch wird gleichzeitig durchsichtiger und mehr gelblich. Sehr charakteristisch ist das Wachstum in Lackmusmolke. Sie wird leicht getrübt und im Anfang rotviolett gefärbt. Darnach tritt ein Umschlag in Veilchenblau ein. Er kann schon nach 24 Stunden, aber auch erst innerhalb von 8 Tagen erfolgen. Durchschnittlich tritt der Umschlag am 3.—4. Tage auf. Meistens erfolgt dabei Häutchenbildung.

Sein Gärungsvermögen in traubenzuckerhaltigen Nährböden trennt also den Paratyphusbazillus vom Typhusbazillus, der Traubenzucker nicht unter Gasbildung angreift; seine Unfähigkeit, Milch- und Rohrzucker zu vergären, unterscheidet ihn von den Kolibakterien, welche außer Traubenzucker auch Milch- und Rohrzucker zerlegen.

Resistenz.

Der Paratyphusbazillus ist physikalischen Einflüssen gegenüber widerstandsfähiger als der Typhusbazillus; er verträgt 15—20 Minuten lange Erhitzung auf ca. 70° C oder 5 Minuten lange Einwirkung von 75° C, also Temperaturen, wie sie beim Kochen und Braten im Innern großer Fleischstücke selten überschritten werden. Würste von infiziertem Fleisch können noch nach $^1/_2$—$^3/_4$ stündigem Aufenthalt in heißem Wasser von 95—96° C, ja unter Umständen noch nach 2stündigem Kochen Paratyphusbazillen im Innern enthalten (Uhlenhuth, Hübener, Rimpau). Ebenso können trotz Kochen und Braten im Innern von großen Fleischstücken (auch Fischen), in denen die Temperatur längst nicht bis 100° ansteigt, noch lebende und infektionsfähige Paratyphusbazillen vorhanden sein. Durch Pökeln und Räuchern werden die Paratyphusbazillen im Fleisch nicht abgetötet; nach mehrere Monate langer Aufbewahrung in 10—20%iger Salzlake konnten lebende Paratyphusbazillen nachgewiesen werden. Auch in der Außenwelt zeigt er eine größere Lebensfähigkeit als der Typhusbazillus. Im Stubenkehricht wurde er bis zu 80 Tagen, in eingetrockneten und trocken aufbewahrten Fäzes bis zu 2 Jahren lebensfähig gefunden (Hilgermann, Meyer).

Giftbildung.

Die Paratyphus-B-Bazillen und die Fleischvergifter produzieren auf künstlichen Nährböden und Nahrungsmitteln Gifte, welche hitzebeständig sind — also auch das Kochen unter Umständen vertragen (s. o.) — und durch bakteriendichte Filter hindurchfiltrieren. Es sind aber keine echten Toxine, sondern beim Zerfall der Bakterienleiber frei gewordene Endotoxine.

Verhalten zum Körper. — Pathogenese.

Für den Paratyphusbazillus gilt bezüglich der Eintrittspforte und Ausscheidung sowie der Entwicklung des Krankheitsprozesses im wesentlichen dasselbe, was im vorigen Kapitel über den Typhusbazillus in dieser Hinsicht ausgeführt worden ist. Der Paratyphus kann klinisch in zwei völlig verschiedenen Formen verlaufen, unter dem Bilde eines Typhus oder einer akuten Gastroenteritis. Man unterscheidet demnach eine typhöse (eigentlicher Paratyphus) und eine akute gastroenteritische Form (Gastroenteritis paratyphosa), wobei im ersteren Falle die Infektion mit den spezifischen Bakterien, im letzteren Falle die Vergiftung mit den Bakterienprodukten im Vordergrund des Krankheitsbildes steht. Die Vergiftung kann einen choleraähnlichen Verlauf zeigen. Während derselben Epidemie kommen Fälle vor, die als Fleischvergiftungen, andere die typhusähnlich und wieder andere die als „Magenstörungen" leichter Art verlaufen. Auch bei denselben Kranken können die anfänglichen Erscheinungen der Fleischvergiftungen später das klinische Bild des Typhus zeigen. Zwischen den einzelnen Formen gibt es alle möglichen Übergänge.

Daraus folgt schon, daß die Eigentümlichkeiten des klinischen Verlaufs nicht allein von den Erregern, sondern vielmehr von dem Infektionsmodus und von der Reaktionsfähigkeit des menschlichen Körpers abhängig sind. Bei der gastroenteritischen oder toxischen

Form handelt es sich in der Hauptsache um *Nahrungsmittelinfektionen* nicht in dem Sinne, daß die Nahrungsmittel wie etwa das Wasser nur die Rolle der Träger und somit der Überträger des Infektionsstoffes spielen, wie das beim Typhus häufig der Fall ist und ausnahmsweise auch beim Paratyphus der Fall sein kann, sondern in dem ganz spezifischen Sinne, daß die Nahrungsmittel den Nährboden für die Erreger darstellen, auf denen sie nicht nur gedeihen, sondern Gifte — mögen es nun Endotoxine oder Abbauprodukte sein — bilden die mit den lebenden Erregern zugleich Eingang in den Körper finden. Die Bezeichnung solcher Krankheiten als Nahrungsmittel*vergiftungen* darf daher ruhig beibehalten werden, wenn man sich nur erinnert, daß ihre letzte Ursache eine bakterielle Durchsetzung ist, und daß mit den Giften auch die Bakterien aufgenommen werden.

Wie der Typhus keine primäre infektiöse Darmkrankheit, sondern eine *Bakteriämie* mit sekundären Darmveränderungen darstellt, so kann sich auch die Pathogenese des Paratyphus vollziehen. Nach *Schottmüller* und der Ansicht der meisten Autoren siedeln sich die Infektionserreger bei der *typhösen Form* zunächst in dem Lymphgefäßsystem, vor allen des Abdomens, an und entwickeln sich im Lymphapparat des Mesenteriums weiter, nachdem sie irgendwo durch die Schleimhaut des Digestionstraktus Eingang gefunden haben. Von dem Lymphapparat erfolgt eine beständige Einschwemmung in das Blut und Verschleppung in die übrigen Organe des Körpers und schließlich Ausscheidung durch den Darm, so daß also die Geschwüre des Darms nur eine Teilerscheinung der Lymphsystemerkrankung resp. eine sekundäre Folgeerscheinung der Allgemeinerkrankung darstellen.

Im Gegensatz dazu bewirken bei der *gastroenteritischen Form* die in größeren Mengen aufgenommenen Bakterien und die zugleich mit ihnen einverleibten, auf toten Substraten vorgebildeten toxischen Produkte primär eine akute toxische Gastroenteritis. Hierbei siedeln sich die Erreger ähnlich wie bei der Dysenterie und Cholera in den oberflächlichen Schichten der Darmschleimhaut an und erzeugen hier besonders auch durch ihre Gifte örtliche Entzündungserscheinungen und dringen unter Umständen von hier aus *sekundär* ins Blut.

Was die *typhöse Form des Paratyphus* anlangt, so ist es *klinisch* kaum möglich, die Differenzialdiagnose zwischen ihr und dem Typhus zu stellen. Sie verläuft meist als leichter Typhus.

Nach den Beobachtungen und Erfahrungen einiger Autoren (*Schottmüller*, *Lentz*, *Stintzing* u. a.) soll es beim Paratyphus gewisse klinische Eigentümlichkeiten geben.

Es mag genügen, auf einige Merkmale, in denen Typhen und Paratyphen übereinstimmen oder sich unterscheiden, hinzuweisen.

Was zunächst die *Inkubation* betrifft, so dürfte sie nach den bisher vorliegenden Beobachtungen bei der *typhösen Form des Paratyphus* bisweilen kürzer sein als beim Typhus. Der bisweilen akute Beginn, das öfters schon frühzeitige Auftreten der Roseolen spricht dafür, daß die Bazillen schneller ins Blut gelangen wie beim Typhus. Der Beginn der eigentlichen Krankheitserscheinungen kann auch beim Paratyphus sich ganz allmählich vollziehen. Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen sind dann die häufigsten Vorboten. Beim Paratyphus wird häufig ein initialer *Schüttelfrost* beobachtet, was bei Typhus aber auch vorkommt. In anderen Fällen macht sich der Beginn des fieberhaften Stadiums durch wiederholtes leichtes Frösteln bemerkbar. **Herpes wird häufig beobachtet.**

Der Fieberverlauf gleicht im allgemeinen dem eines mittelschweren Typhus. Die drei charakteristischen Stadien des Ansteigens der Fieberkurve, der Continua und des Absteigens werden auch beim Paratyphus wahrgenommen. Doch sind diese Stadien meist kürzer und weniger deutlich ausgeprägt. Es kommen aber beim Paratyphus auch ebenso schwere Fiebertypen wie beim Typhus vor. Nicht selten weicht die Fieberkurve insofern erheblich von der Typhuskurve ab, als tiefe Remissionen beobachtet werden, welche von einigen Autoren, namentlich von Lentz, als charakteristisch für Paratyphus angesprochen werden. Die Dauer des Fiebers ist meist kürzer als beim Typhus, nach Rimpau ca. 17—18 Tage, jedoch sind auch bei Paratyphus Temperaturen von 8—9 Wochen Dauer beobachtet.

Nach Schottmüller überwiegen im Gegensatz zum Typhus beim Paratyphus leichte Fiebertypen, bei dem es zu einer ausgesprochenen Continua überhaupt nicht oder nur für kurze Zeit kommt.

Der Stuhlgang kann ebenso oft angehalten wie durchfällig sein. Meist treten nach anfänglicher Verstopfung im Laufe der Krankheit Diarrhöen auf, wobei der Stuhl nur selten eine erbsenbreiartige Beschaffenheit annimmt. Von vielen Autoren wird die fäkulente Beschaffenheit der Stühle als für Paratyphus besonders charakteristisch hervorgehoben. Meteorismus ist selten, ebenso Peritonitis. Darmblutungen kommen vor. Wie beim Typhus besteht auch beim Paratyphus häufig eine febrile Albuminurie, nach Schottmüller in 40% der Fälle, und eine positive Diazoreaktion. Schwere Formen einer akuten Nephritis kommen nicht selten vor.

Die Milzvergrößerung tritt schnell ein, geht aber auch schnell zurück. Lentz hält einen frühzeitigen kleinen und harten Milztumor im Gegensatz zu dem prall elastischen oder weichen deutlichen Milztumor beim Typhus für charakteristisch. Die Roseolen sollen nach demselben Beobachter beim Paratyphus entweder groß und spärlich oder flohstichartig klein und zahlreich auftreten, während sie beim Typhus in der Regel spärlich und klein sind. Gewöhnlich ist die Störung des Allgemeinbefindens beim Paratyphus nicht so groß wie beim Typhus. Auch beim Paratyphus kommen Komplikationen vor; nach Schottmüller wären hier in erster Linie Komplikationen von seiten der Harnwege (Zystitis, Pyelitis) zu nennen, ferner Darmblutungen, Bronchitis, Pleuritis, Empyem sowie lokale Entzündungs- und Eiterungsherde. Die Mortalität beträgt 1—3%.

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß eine sichere Unterscheidung von Typhus auf Grund klinischer Erscheinungen nicht möglich ist. Der akute Beginn und der bisweilen beobachtete Herpes sind die einzigen für Paratyphus sprechenden Erscheinungen. Nur die bakteriologische Untersuchung entscheidet.

Zu der gastroenteritischen Form des Paratyphus gehören die zahlreichen sporadischen oder epidemisch auftretenden Fälle von Fleischvergiftungen. Auch andere Nahrungsmittel, wie Fische, Mehlspeisen usw. (s. u.) kommen in Betracht. In der Regel ist hier der Beginn der Krankheit ganz akut; schon wenige Stunden, meist 12—18, manchmal auch erst 24—48 Stunden nach dem Genuß der infizierten Speise treten die ersten Krankheitserscheinungen, Fieber nicht selten unter Schüttelfrost bis zu 40°, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, kolikartige Leibschmerzen auf. Der Stuhl ist meist dünnflüssig, von gelblich-grünlicher Farbe, oft schleimig-blutig. Manchmal besteht auch Tenesmus, so daß das Bild der Dysenterie vorgetäuscht werden kann. Nervöse Störungen, Schmerzen in den Gliedern und Gelenken, Neuralgien, Aphonie, Parästhesien, Wadenkrämpfe, ja sogar klonisch-tonische Krämpfe und Delirien werden beobachtet, — Fälle, die der Cholera sehr ähnlich sind (Cholera nostras). Derartige choleraähnliche Paratyphuserkrankungen wurden in epidemischer Ausbreitung 1905 im Spreewald beobachtet (Hetsch).

Gewöhnlich dauert diese gastroenteritische Form der Paratyphuskrankheit nur einige Tage, sie kann sich aber auch auf mehrere Wochen ausdehnen; auch Rezidive werden beobachtet. Die Kranken nehmen

an Körpergewicht ziemlich stark ab und erholen sich langsam. Bazillen werden meist nur im Stuhl, seltener im Blut gefunden. Die Ausscheidung der Bazillen kann wochen- und monatelang dauern, wie bei der typhösen Form. Die Mortalität beträgt ca. 3% in einzelnen Fällen bis 15%, sie hängt wesentlich ab von der Menge und Virulenz der aufgenommenen Bazillen.

In einigen Epidemien sind Fälle beobachtet worden, bei denen alle klinischen Symptome fehlten, bei denen nur das Fieber und das positive Ergebnis der Blutkultur die Paratyphusinfektion anzeigten, und die so kurz und leicht verliefen, daß man von einem Paratyphus levissimus oder abortivus sprechen kann. Hierunter dürften auch die Beobachtungen Aumanns zu rechnen sein, welcher bei einer unter Soldaten aufgetretenen Paratyphusepidemie fand, daß von 849 Soldaten nur 49 die klinischen Erscheinungen des Paratyphus boten, 204 dagegen aber eine positive Widalsche Reaktion (1:100) aufwiesen, aus der auf eine ganz leichte Paratyphuserkrankung geschlossen werden kann. Solche leichten Fälle sind — wie beim Typhus — für die Verbreitung des Paratyphus von besonderer Bedeutung.

Pathologisch-anatomische Befunde.

Da die Paratyphusinfektionen verhältnismäßig selten tödlich verlaufen, so liegen bis jetzt nur spärliche Erfahrungen über pathologisch-anatomische Befunde bei Paratyphuserkrankungen vor. Immerhin kann soviel gesagt werden, daß der Sektionsbefund meist von dem des Typhus abweicht.

Bei der typhösen Form des Paratyphus sieht man ausgesprochene allgemeine Enteritis mit starker Schwellung und Hämorrhagien der Schleimhaut besonders im Dickdarm. Auch werden bisweilen dysenterieähnliche Geschwüre beobachtet. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß hier eine Komplikation mit Ruhr vorliegt. Es fehlt jedoch fast stets der typhöse Milztumor, sowie die markige Schwellung der Mesenterialdrüsen und der solitären und gehäuften Darmfollikel (Herxheimer, Rößle usw.). Angaben von typhusähnlichen oder -gleichen Fällen sind mit Vorsicht zu bewerten, daß es aber solche gibt, dafür bürgen Bemerkungen von Saltikow sowie Brion und Kayser, wonach zuweilen der Befund im Darm dem Typhus zum Verwechseln ähnlich war (Rößle). Auch R. Jaffé hat neuerdings über zwei Sektionsfälle berichtet, die vollkommen dem Typhus glichen.

Bei der gastroenteritischen Form des Paratyphus findet man starke Injektionen und zahlreiche punktförmige Blutungen auf der Magen- und Darmschleimhaut (besonders Dünndarm) sowie Hämorrhagien auf den serösen Häuten der Pleura und des Perikards. Geschwüre werden nur nach längerer Dauer der Krankheit beobachtet. Bei ganz akuten schweren Fällen findet man nur geringes Ödem und Injektion der Gefäße der Schleimhaut, ein Befund, der an eine chemische Vergiftung erinnert.

Bei der choleraähnlichen Form beobachtet man schwere, bisweilen eiterige Gastritis, Rötung und Schwellung der Schleimhaut des Dünndarms, Ileums und Coecums, bisweilen auch frische Geschwüre.

Fundstätten der Paratyphusbazillen im Körper usw.

Die Fundstätten des Paratyphusbazillus im Körper sind bei der typhösen Form die gleichen wie die des Typhusbazillus. Sie finden sich hauptsächlich im Blut, Stuhl und Urin. Die Gallenblase spielt auch beim Paratyphus als Hauptbehälter der Bazillen eine wichtige Rolle. Die Ausscheidungswege sind die gleichen wie beim Typhus, es kommt ebenfalls zu Dauerausscheidern und Bazillenträgern (Stuhl und Urin). Wegen dieser Verhältnisse sei auf das Kapitel Typhus verwiesen. Desgleichen bezüglich der Materialentnahme. Bei den Fleischvergiftungen finden sich die Bazillen hauptsächlich im Stuhl, selten im Blut.

Bakteriologische Diagnose.

Die Diagnose des Paratyphus kann mit Sicherheit nur durch die bakteriologische Untersuchung gestellt werden, die mit Blut, Stuhl und Urin in der gleichen Weise wie beim Typhus (s. daselbst) ausgeführt wird. Im Stuhl findet man auf der Höhe der Erkrankung fast regelmäßig die Erreger. Handelt es sich um die typhöse Form der Erkrankung, so versagt die Stuhluntersuchung häufig im Beginn der Erkrankung, während bei der gastrointestinalen Form die Erreger meist von Anfang an in großer Zahl im Stuhl nachgewiesen werden können.

Die Vorkultur auf Malachitgrünagar hat sich beim Paratyphus besonders bewährt. Der Nachweis gelingt fast in 100% der Fälle. Die Paratyphusbazillen wachsen auf Malachitgrün ganz ausgezeichnet und viel üppiger als die Typhusbazillen, als glasig durchscheinende,

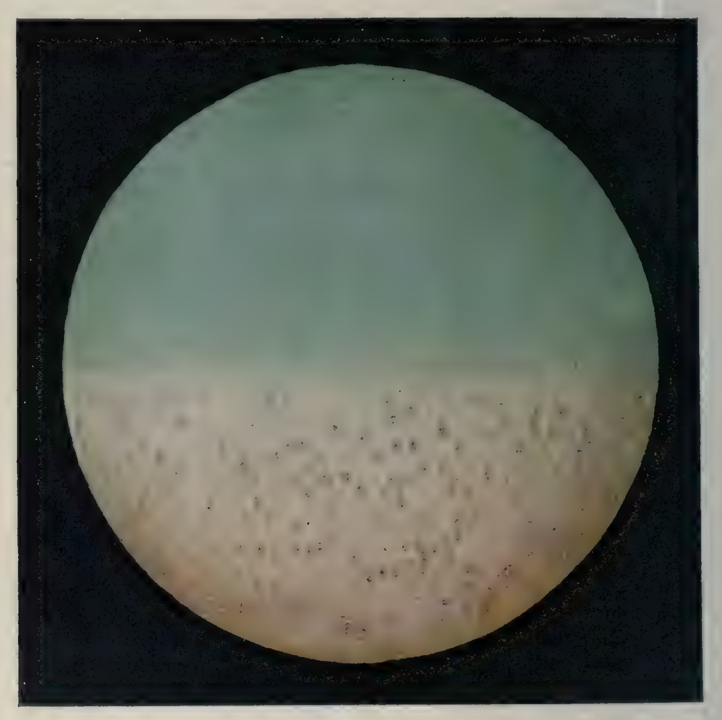


Fig. 1.

leicht milchig getrübte Kolonien, die den Nährboden gelblich verfärben (s. Fig. 1). Bact. coli wächst nur kümmerlich oder gar nicht auf der Malachitgrünplatte. Die Malachitgrünplatte ist ein geradezu idealer Nährboden für den Paratyphusbazillus.

Auf die Vorkultur auf Malachitgrün folgt — wenn überhaupt noch erforderlich — die Abschwemmung und weitere Verarbeitung des Materials auf Endo- oder Drigalski-Conradi-Platten. Die weitere Identifizierung der verdächtigen Kolonien erfolgt wie beim Typhus durch Lackmusmolke, Zuckerbouillon, Indolbildung, Agglutination usw. s. Kapitel Typhus.

Die beim Typhus besprochene Erscheinung der Paragglutination ist auch bei der Paratyphusdiagnose zu beachten. Es kommen bei Typhuskranken und Typhusbazillenträgern paratyphusähnliche, paragglutinierende Stämme vor (Kuhn), welche leicht für Paratyphusbazillen gehalten werden, besonders wenn fälschlicherweise nur Probeagglutinationen direkt von der Stuhlplatte gemacht werden, ohne eine genaue kulturelle Prüfung vorzunehmen. Wie Bärthlein nachgewiesen hat, kommen solche paratyphusähnliche paragglutinierenden Stämme auch bei Ruhr vor und geben dann fälschlich zur Diagnose Paratyphus Veranlassung.

Die Diagnose kann auch durch Untersuchung des Krankenserums auf sein agglutinatorisches Verhalten (Gruber-Widalsche Reaktion) gestellt werden, das erst am Ende der 1. Krankheitswoche in die Erscheinung tritt. In der 3. Krankheitswoche weist das Serum in 90—95% der Fälle ziemlich hohe Agglutinationswerte auf. Es sei hier in Erinnerung gebracht, wie vorsichtig man in der Beurteilung und klinischen Verwertung von Agglutinationsreaktionen sein muß. Alles, was darüber im Kapitel Typhus gesagt wurde, gilt auch beim Paratyphus. Besonders sei darauf hingewiesen, daß häufig Paratyphusbazillen vom Typhuspatientenserum mit agglutiniert werden, namentlich zu Beginn der Erkrankung.

Die Gruber-Widalsche Reaktion kann daher irre führen. Sie kann für Paratyphus B oder A stark positiv, für Typhus sogar negativ sein und es kann doch ein echter Typhus vorliegen, wie der spätere Nachweis von Typhusbazillen ergibt.

Typhusfälle mit „heterologer Agglutination", sei dieselbe nun dauernd oder nur vorübergehend, kommen nicht selten zur Beobachtung. So wurden in einer Typhusstation des Bekämpfungsgebietes in einem Jahre acht Fälle beobachtet. In allen diesen Fällen handelte es sich um eine Agglutination von Paratyphus B. Gegen eine Mischinfektion sprach der Umstand, daß es niemals gelang, Paratyphusbazillen nachzuweisen, während die Typhusinfektion nach dem klinischen Bilde, den epidemiologischen Zusammenhang und in der Hälfte der Fälle auch durch den direkten Nachweis der Typhusbazillen in Blut oder Stuhlgang gesichert wurde. In Straßburg haben wir die gleiche Erfahrung gemacht.

Die Züchtung der Paratyphusbazillen aus dem Blut gelingt wie beim Typhus mit der Gallenmethode im Beginn der Erkrankung in den meisten Fällen. Ebenso können aus den Roseolen die Erreger gezüchtet werden (s. Kapitel Typhus).

Bakteriologische Fleischbeschau (s. Anweisung für die Handhabung der bakteriologischen Fleischbeschau. Veröffentlichungen des Kaiserl. Gesundheitsamts 1914, S. 681). Zu untersuchen sind Fleischwürfel von 6—8 cm Seitenlänge aus faszienumgebenen Muskel je von Vorder- und Hinterschenkel, je eine Fleischlymphdrüse aus anderen Schenkeln, Milz, eine Niere, kürzerer Röhrenknochen. Zur Versendung („Eilpaket") zweckmäßig in Kleie verpacken.

Die Oberfläche der entnommenen Teile ist in geeigneter Weise abzubrennen, und die Teile sind sodann mit sterilisierten Messern zu halbieren. Aus der Mitte jeder Probe sind mit einem sterilisierten geeigneten Instrumente Teile abzuschaben, in je eine Petrischale zu bringen, mit flüssigem Agar zu übergießen und in diesem zu verteilen. Ferner sind aus der Mitte der Teile unter Verwendung einer sterilisierten Pinzette und Schere etwa bohnengroße Stücke herauszuschneiden und auf eine Drigalski-Conradi- oder eine Endosche-Fuchsinagar- sowie auf eine Malachitgrünplatte auszustreichen. Wenn zwischen Schlachtung und Beginn der Untersuchung nur so kurze Zeit verstrichen ist, daß mit einer nachträglichen erheblichen Vermehrung der Keime in den Proben selbst nicht gerechnet werden kann, ist ferner zum Zwecke der Anreicherung etwa vorhandener Bakterien ein Stück Muskulatur in Bouillon (oder Galle) zu verbringen. Von dem In-

halte des Bouillonröhrchens (Galleröhrchen) sind nach ungefähr 6- und erforderlichenfalls 12stündigem Verweilen im Brutschrank je zwei bis drei Ösen auf eine Agar-, eine Drigalski-Conradi- oder Endosche-Fuchsinagar- und auf eine Malachitgrünplatte überzuimpfen*). Die Untersuchung der etwa auf den Platten gewachsenen Kolonien ist in der gebräuchlichen Weise (bei Kolonien die verdächtig sind, solche von Fleischvergiftungsbakterien zu sein, Differenzierung auf gefärbten Nährböden und durch Agglutination) vorzunehmen.

Nach Conradi wird das Fleisch mit Papayotin Merck verdaut. In Petrischalen werden die Fleischproben mit reichlicher Menge physiologischer NaCl-Lösung und einigen Messerspitzen des bis 130° sterilisierten Succ. caricae Papayae sicc. (Merck) versetzt und 48 Stunden bei 37° verdaut. Je ein Tropfen dieser Mischung wird dann auf Malachitgrün- resp. Drigalski- und Endoplatten verarbeitet.

Die Fütterung von Mäusen mit dem verdächtigen Fleisch behufs Anreicherung ist nicht einwandsfrei, da die Mäuse unter dieser Fleischfütterung erkranken und vielfach eine Einwanderung der normalerweise in der Maus vorkommenden Paratyphus- resp. Gärtner-Bazillen (s. unten) beobachtet wird.

Wächst Paratyphus B. oder Bac. enteritid. Gärtner oder sonst ein Erreger von Infektionskrankheiten, so ist der Tierkörper als genußuntauglich zu erklären; ebenso wenn im Muskelfleisch zahlreiche andere Bakterien nachgewiesen. Einzelne Bakterien nicht pathogener Arten gestatten den Fleischgenuß.

Die Paratyphusbazillen als Erreger lokaler Entzündungen mit und ohne Bakteriämie oder Sepsis.

Wiederholt sind bei lokalen Krankheitsprozessen, ohne daß eine paratyphöse Erkrankung vorausgegangen war oder bestand, Paratyphusbazillen gefunden worden. So sind sie bei verschiedenen Eiterungen, bei Otitis media, Lungenabszeß, Pyothorax, in dem Eiter einer Perityphlitis, einer Cholezystitis, sowie einer Osteomyelitis, Orchitis, Periproktitis, Epidydimitis usw. nachgewiesen.

Schottmüller hat systematische bakteriologische Untersuchungen bei fieberhaften Erkrankungen angestellt und nicht selten Fälle beobachtet, bei denen er in einem Organ eine zunächst lokalisierte Infektion mit Paratyphusbazillen feststellen konnte, die in der Mehrzahl der Fälle sekundär auch zu einer Bakteriämie oder zur voll ausgebildeten Sepsis führte, Fälle also, in denen die Organinfektion, nicht die Allgemeininfektion, das Primäre darstellt.

Nach seinen Erfahrungen kommen derartige Erkrankungen am häufigsten als Infektionen vom weiblichen Genitaltraktus aus vor, und zwar unter den Zeichen einer primären Cystitis, Cystopyelitis, Pyelitis oder Endometritis, indem die Erreger durch die kurze Urethra des Weibes von außen her einwandern. Die schweren Fälle von Pyelitis gehen meist mit Bakteriämie einher.

Nachdem man angefangen hat, auf diese Mikroorganismen nicht nur bei Darmkrankheiten, sondern auch bei Erkrankungen anderer Art zu achten, sind sie im Blut von Kranken und in den Organen von Verstorbenen gefunden worden.

So wurden sie im Blut eines scharlachkranken Kindes, im Blut von Masernkranken, in der Aszitesflüssigkeit eines Tuberkulösen, im Blut und Urin von Pneumonikern, bei Mandelentzündung, im Blut an Icterus catarrhalis Leidender, beim Papatacifieber, bei Malaria nachgewiesen. Im Blut von Gelbfieberkranken und in den Organen von Gelbfieberleichen sind die Mikroorganismen wiederholt gefunden worden, so daß Sanarelli sogar glaubte, in ihnen den Erreger des Gelbfiebers (Bac. icteroides Sanarelli) entdeckt zu haben.

Auffallend häufig ist ein Befund von Paratyphusbazillen bei Typhuskranken und Typhusrekonvaleszenten sowie auch bei Typhusbazillenträgern erhoben worden. Diese Häufigkeit kann

*) Auf die Überimpfung nach 12 Stunden kann verzichtet werden, wenn die Untersuchung der farbigen Platten bereits vor dieser Zeit die Anwesenheit verdächtiger Bakterien ergeben hat.

nur zum Teil damit erklärt werden, daß bei diesen Personen besonders oft bakteriologische Untersuchungen vorgenommen werden. Es ist vielmehr wahrscheinlich, daß durch die typhöse Krankheit günstige Wachstumsverhältnisse für sie geschaffen werden, die eine Wucherung der Bakterien und so eine leichte Nachweisbarkeit bedingen. Damit ist auch die auffällige Beobachtung zu erklären, daß bei gleichzeitig in einer Familie auftretenden typhösen Erkrankungen in dem einen Falle Typhusbazillen, in dem anderen Paratyphusbakterien gefunden werden. Conradi hat als erster auf das gleichzeitige Vorkommen von Typhus- und Paratyphusbazillen in den Fäzes von Typhusrekonvaleszenten aufmerksam gemacht. Seitdem ist dieser Befund bei diesen Personen und bei Typhuskranken von einer großen Reihe von Autoren erhoben worden.

Conradi selbst erkrankte an einem mittelschweren Typhus. In der ersten Woche wurden aus dem Blute Paratyphusbazillen gezüchtet, später fanden sich in Fäzes und Urin ausschließlich (10mal) Typhusbazillen und das Serum agglutinierte lediglich Typhusbazillen. Einen ähnlichen Fall beschreibt van Loghem. Er züchtete aus dem Blute eines Fieberkranken den Paratyphus-B-Bazillus und sprach ihn als Erreger der Krankheit an. Die Sektion ergab jedoch die ausschließliche Anwesenheit von Typhusbazillen in Milz und Galle.

Bemerkenswert ist nun in diesen Fällen, daß der Nachweis von Paratyphusbakterien nur immer einmal, selten öfter geführt wurde, und daß für Paratyphus spezifische Agglutinine in den seltensten Fällen und dann auch nur in mäßigem Grade auftraten. Wenn nun nach dem einmaligen Befunde von Paratyphus-B-Bazillen keine weiteren Untersuchungen mehr stattfinden, was auch aus äußeren Gründen z. B. im Felde vielfach der Fall ist, so kann ein Typhus fälschlich als Paratyphus angesprochen werden. Es ist auch mir eine Reihe solcher Fälle bekannt geworden, wo in der 1. Woche der Erkrankung aus dem Blut Paratyphus-B-Bazillen gezüchtet und später im Stuhl und Urin lediglich Typhusbazillen nachgewiesen wurden. Bei einmaliger Untersuchung wären diese Fälle zweifellos als Paratyphus angesehen worden. Man wird daher in solchen Fällen kaum von einer Mischinfektion sprechen können.

Beobachtungen über den Paratyphus als sekundäre Krankheit sind spärlich.

Schottmüller sah bei einem an Scharlach erkrankten Kinde einen Paratyphus entstehen, und zwar noch vor der Entfieberung. Als Eingangspforte der im Blut gefundenen Erreger spricht er die Tonsillen an, die unter Anstieg des Fiebers von neuem anschwollen und sich röteten. Eine postskarlatinöse Paratyphusinfektion mit tötlichem Ausgange hat auch Baginski beobachtet. Einen ähnlichen Fall beobachtete er bei Masern. Auch wurden Paratyphuserkrankungen im Anschluß an Ruhr beobachtet.

Hervorgehoben muß werden, daß die Anwesenheit von Paratyphusbazillen im Blut eines anderweitig primär Erkrankten an sich keinen Beweis für das Bestehen einer Sekundärerkrankung an Paratyphus bedeutet. Bakterien der Paratyphusgruppe kommen als Saprophyten im Darm der Menschen vor und können in das Blut übertreten, wo sie von Rimpau und Conradi bei gesunden Personen angetroffen worden sind, ohne die für Typhus pathognomonischen Zeichen auszulösen (s. unten).

Tierpathogenität.

Der Paratyphusbazillus zeichnet sich von dem Typhusbazillus durch eine viel größere Pathogenität Tieren gegenüber aus. Besonders weiße Mäuse und Meerschweinchen sind sehr empfänglich für die Paratyphusinfektion. Die Tiere sterben bei subkutaner und intraperitonealer Impfung mit $^{1}/_{100}$ Öse nach 12—18 Stunden (Uhlenhuth), manche Stämme töten weiße Mäuse in Gaben von $^{1}/_{10000}$ Öse. Ratten vertragen verhältnismäßig viel größere Dosen. Die Virulenz der Paratyphusbazillen läßt sich durch fortgesetzte Tierpassagen enorm

steigern. Man kann auf diese Weise schließlich Stämme erhalten, die auch per os Mäuse töten und die bei solchen Tieren zu beobachtenden pathologisch-anatomischen Veränderungen gleichen vollständig dem nach Verfütterung von Mäusetyphusbazillen auftretenden Sektionsbefund: Starke Rötung der Därme, dunkelrote Schwellung der Milz, manchmal auch der Leber. Die Bazillen sind überall im Blut und in den Organen nachweisbar. Auch Kaninchen sind für die Paratyphusinfektion sehr empfänglich; es genügen bei intravenöser Impfung etwa $^1/_4$—$^1/_{10}$ Öse, Normalöse. Vom Geflügel sind die Tauben für intramuskuläre Infektion empfänglich; es tritt Schwund der Muskulatur auf. Größere Tiere, wie Rinder, Kälber, Hammel und Schweine sind ebenfalls empfänglich, aber weniger als die kleinen Laboratoriumstiere.

Immunität.

Über die wichtige Frage der angeborenen und erworbenen Immunität gegenüber den Bakterien der Paratyphusgruppe liegen sicher verwertbare Beobachtungen aus der Praxis nicht vor. Besonders ist nirgends darüber berichtet, daß an Paratyphus erkrankt gewesene Personen zum zweiten Male an Paratyphus erkrankten. Jedoch sind Rezidive bei den typhusähnlich verlaufenden Fällen beobachtet.

Nach Analogie des Typhus kann man wohl auch beim echten Paratyphus das Auftreten einer Immunität beim Menschen annehmen. Dafür sprechen die infolge der Krankheit auftretenden Immunkörper, Agglutinine, Bakteriolysine usw. Im Tierkörper gelingt es — wenn auch viel schwerer wie bei Typhus — durch subkutane und intraperitoneale Vorbehandlung erhebliche Immunitätsgrade zu erzielen und bakterizide Immunstoffe nachzuweisen.

Doch ist es nicht gelungen, die für Paratyphus B (Mäusetyphus) sehr empfänglichen Mäuse durch subkutane Schutzimpfung gegen die natürliche Fütterungsinfektion zu immunisieren. Es ist das aber eine Anforderung, die beim Typhus insofern auch nicht erfüllt ist, als die Versuchstiere gegen die natürliche Infektion (durch Fütterung) mit Typhusbazillen überhaupt unempfänglich sind. Gegen eine Infektion mit Typhus schützt ein überstandener Paratyphus nicht und umgekehrt.

Die mit dem Paratyphus B verwandten Gruppen (Mäusetyphus, Schweinepestbazillen usw.) lassen sich durch die Agglutinationsprüfung nicht trennen, auch der Castellanische Absättigungsversuch läßt keine Unterscheidung zu. Ebenso versagt in dieser Beziehung der Pfeiffersche Versuch.

Bac. enteritidis Gärtner.

Es wurde schon eingangs erwähnt, daß nur ein Teil der als Erreger von Fleischvergiftungen gefundenen Bakterien sich wie die Paratyphusbazillen verhalten. Der andere Teil gleicht zwar kulturell völlig dem Bac. Paratyphi, ist aber serologisch von ihm verschieden. Es sind das die Bazillen vom Typus der Bac. enteritidis Gärtner, die nach Uhlenhuth im Gegensatz zu der „Paratyphusgruppe" als „Gärtner-Gruppe" bezeichnet werden und zu der auch die sogenannten Rattenschädlinge („Ratinbazillen"), die Erreger spontaner Rattenseuchen (Bazillen von Danysz, Dunbar, Issatschenko) gehören. Sie werden von einem Paratyphusimmunserum nicht beeinflußt und umgekehrt gelingt es auch nicht, mit Enteritisbazillen ein auf Paratyphusbazillen wir-

kendes Antiserum herzustellen. Klinisch verläuft die Gärtner-Infektion beim Menschen fast ausnahmslos unter dem Bilde der akuten Fleischvergiftung.

Die Erkrankung ist ebenfalls in der Regel auf den Genuß des Fleisches von kranken und darum notgeschlachteten Tieren zurückzuführen. Infektionen mit Gärtner-Bazillen sind viel seltener, als Paratyphusinfektionen. Er kommt gelegentlich im Darm und in den Organen gesunder Mäuse und besonders Ratten vor. —

Die Zahl der im Laufe der letzten Jahre beschriebenen Erreger von Fleischvergiftungen ist eine sehr große. Sie tragen in der Fachliteratur teils den Namen des Untersuchers, teils den des Ortes der Erkrankung. Viele Entdecker haben geglaubt, für dies jeweils gefundene Bakterium den Anspruch der Artbesonderheit erheben zu dürfen. Das ist nicht richtig. Man kann nach den Untersuchungen Uhlenhuths alle diese Bakterien serologisch in die „Gärtner-Gruppe" (Fleischvergiftungen von Rumfleth, Haustedt, Moorseele, Brüssel, Gent usw.) oder in die „Paratyphus-B-Gruppe" (Fleischvergiftungen von Aertryk, Meirelbeck, Breslau, Düsseldorf, Kiel, Greifswald usw.) einreihen.

Über das Vorkommen der Bakterien der Paratyphus- und Gärtner-Gruppe bei kranken und gesunden Tieren und Menschen sowie in der Außenwelt und deren Bedeutung.

Für die Epidemiologie des Paratyphus und besonders der Fleischvergiftungen wichtig ist die Tatsache, daß die Bakterien der Paratyphus- und Gärtner-Gruppe als die Erreger der verschiedensten Erkrankungen unter den Tieren weit verbreitet sind. Diese tierpathogenen Bakterien haben auch für den Menschen eine gewisse pathogene Bedeutung, denn die für bestimmte Tierarten anscheinend spezifische Pathogenität ist keine absolute, sondern es kommen hier alle möglichen Änderungen in der Pathogenität vor, deren Ursachen wir noch nicht kennen. Die Menschenpathogenität ist zum Teil erworben, zum Teil besteht sie von Haus aus.

Was nun diese Erreger der Paratyphusgruppe bei kranken Tieren betrifft, so finden wir sie z. B. bei der Schweinepest, wo sie neben dem eigentlichen Erreger, der ein filtrierbares Virus darstellt (Dorset, Uhlenhuth u. a.), eine sekundäre Rolle spielen. Sodann ist der Mäusetyphus zu nennen; dieser wird durch den von Löffler entdeckten Mäusetyphusbazillus, der vom Paratyphusbazillus nicht zu unterscheiden ist, hervorgerufen und wird bei der Vertilgung der Mäuse in großen Mengen in der Außenwelt zerstreut. Er erzeugt bei Mäusen durch Aufnahme per os eine hämorrhagische Enteritis, an der die meisten Tiere zugrunde gehen. Beide Bakterien haben für den Menschen offenbar nur eine sehr geringe pathogene Bedeutung. Obwohl die Schweinepest eine häufige Erkrankung ist, so sind doch gehäufte Fälle von paratyphusartigen Erkrankungen in Gegenden, wo Schweinepest herrscht, nicht nachgewiesen (v. Ostertag). Immerhin sind aber doch in der Literatur einige auf Schweinepest zurückzuführende Infektionen mitgeteilt. Auch nach Auslegen von Mäusetyphuskulturen sind Infektionen beim Menschen, Durchfälle und Leibschmerzen, besonders bei Kindern und bei Leuten, die zu Darmstörungen neigen, mehrfach beobachtet worden (Trommsdorff u. a.). Eine bei Papageien beobachtete seuchenartige Enteritis wird durch einen dem Paratyphusbazillus gleichenden von Nocard entdeckten Bazillus hervorgerufen, der unter dem Namen Psittacosisbazillus oder „Bazillus der Papageienpest" (Uhlenhuth und Hübener) bekannt ist. Auch durch diesen Bazillus sind beim Menschen schwere oft tödliche typhusähnliche Erkrankungen hervorgerufen worden.

Bei einer unter Feld- und Waldmäusen herrschenden Epizootie wurde von Danysz ein Bazillus gezüchtet, der sich besonders auch für Ratten pathogen erwies und als „Bazillus Danysz“ zur Rattenvertilgung verwendet wird. Er gehört zur Gärtner-Gruppe. Auch sonst ist er als Erreger einer als Septikämie verlaufenden Seuche unter wilden und zahmen Ratten gefunden (Issatschenko, Dunbar, Trautmann, Uhlenhuth und Schern). Er gehört ebenso wie der „Ratinbazillus“, der aus der Harnblase eines Kindes gezüchtet wurde und das „Liverpool-Virus“ zur Gärtner-Gruppe (Steffenhagen) (s. oben) und wird als Rattenvertilgungsmittel ebenfalls in der Außenwelt weit verstreut. Auch im Kot und in den Organen von gesunden Ratten (und Mäusen) sind Bazillen der Gärtner-Gruppe gefunden (Uhlenhuth, Schern, Trautmann, Fromme u. a.) (s. auch S. 625). — Auch durch diese Bakterien sind gelegentlich Erkrankungen des Menschen an Gastroenteritis hervorgerufen worden. Dadurch, daß die Ratten und Mäuse mit den Schlachtstätten und dem Fleisch in mancherlei Berührung kommen, ist eine Gelegenheit zur Infektion des Menschen gegeben.

Ferner sind Paratyphusbakterien als Erreger der Pseudotuberkulose der Meerschweinchen, Enteritis der Katzen und Sperlinge gefunden worden.

Es steht also fest, daß ursprünglich als Erreger gewisser Tierkrankheiten festgestellte Bakterien der Paratyphus- und Gärtner-Gruppe für den Menschen pathogene Bedeutung annehmen können.

Für die Epidemiologie der Paratyphuserkrankungen, besonders der Fleischvergiftungen sind aber die durch Paratyphusbazillen hervorgerufenen Krankheiten der Schlachttiere von besonderer Bedeutung.

Die „Kälberruhr“ wird zum Teil durch den Bazillus paratyphi B. hervorgerufen (Uhlenhuth und Hübener). Der von Jensen als Erreger der Kälberruhr beschriebene „Paracolibazillus“ ist nach den Untersuchungen von Uhlenhuth und Hübener vom Bazillus enteritidis Gärtner nicht zu unterscheiden. Dieser Nachweis der Identität eines Teiles dieser als Erreger der „Kälberruhr“ bekannten Mikroorganismen ist für die Ätiologie der Fleisch- und Nahrungsmittelvergiftungen besonders wichtig.

Ferner wurde eine Epidemie beobachtet, die sich an den Genuß der Milch einer euterkranken Kuh anschloß. Die Mastitis der Kühe wird vielfach durch Bazillen der Paratyphus- und Gärtner-Gruppe hervorgerufen (Fischer und Zwick).

Vor allem aber sind es die septisch-pyämischen Erkrankungen der Schlachttiere, als deren Erreger Bakterien der Paratyphus-Gärtner-Gruppe nachgewiesen sind und die zu Fleischvergiftungen des Menschen Veranlassung geben. Es handelt sich hier um primäre und sekundäre sporadische Erkrankungen mit eiterigem und septikämischem Charakter.

Für die Beurteilung der Entstehung und Bedeutung der Paratyphusinfektion ist nun ferner von prinzipieller Bedeutung die von Uhlenhuth und seinen Mitarbeitern Hübener, Xylander und Bohtz festgestellte Tatsache, daß die Bakterien der Paratyphus- und Gärtner-Gruppe auch im Körper gesunder Tiere, namentlich der Schlachttiere, in der Außenwelt, besonders den Produkten der Schlachttiere und auch im gesunden menschlichen Körper, in den sie wahrscheinlich mit diesen Produkten hineingelangen, ein saprophytisches Dasein führen können.

Hier liegen die Verhältnisse also anders wie beim Typhus, wo die Erreger als obligate Krankheitserreger zu ihrer Weiterentwicklung lediglich auf den Menschen angewiesen sind und weder im Tiere vorkommen, noch in der Außenwelt dauernd zu existieren vermögen. Wo sich Typhusbazillen finden, ist der kranke Mensch der Ausgangspunkt.

Diese Untersuchungen über die Verbreitung dieser Bakterien in der Außenwelt gingen aus von Forschungen Uhlenhuths und seiner Mitarbeiter

über die Schweinepest. Die so häufigen sekundären Befunde der sogenannten Schweinepestbazillen bei der Schweinepest, die, wie bereits gesagt, durch ein filtrierbares unsichtbares Virus hervorgerufen wird, ließen vermuten, daß dieser Bazillus, der vom echten Paratyphus-B-Bazillus nicht zu unterscheiden ist, ein Bewohner des normalen Schweines sei und unter dem Einfluß des Schweinepestvirus eine spezifische Anreicherung im Schweinekörper erfährt. Durch systematische Untersuchungen von Uhlenhuth und seinen Mitarbeitern, sowie von Grabert, Seiffert, Eckert u. a. konnte diese Vermutung bestätigt werden. Aus dem Darm gesunder Schweine und Ferkel konnten in etwa 8,4% der Fälle Bakterien herausgezüchtet werden, die in allen ihren Eigenschaften mit dem Schweinepest- resp. Paratyphusbazillus übereinstimmten. Bei weiteren Untersuchungen, die von den verschiedensten Seiten aufgenommen wurden, konnten auch im Darm von gesunden Kälbern und Hammeln, ferner auch in einigen Fällen bei Pferden, ferner bei Ratten und Mäusen (s. oben), Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden die Bakterien der Paratyphus- resp. Gärtner-Gruppe festgestellt werden.

Es unterliegt also keinem Zweifel, daß diese Bakterien im Darmkanal gesunder Tiere vorkommen können. Diese Feststellungen führten Uhlenhuth und seine Mitarbeiter zu Untersuchungen über die Verbreitung der Bakterien in der Außenwelt, wohin sie mit den Exkrementen der Tiere notwendigerweise gelangen müssen. So konnten diese Bakterien denn auch in zerlegtem und zubereitetem Fleisch, besonders in Würsten, wohin sie auch durch Verarbeitung von Darm- und Drüsenmaterial gelangen können, nachgewiesen werden, ohne daß dieses Fleisch resp. die Wurst im Aussehen, Geruch und Geschmack zu Beanstandungen oder daß ihr Genuß zu Gesundheitsstörungen Veranlassung gegeben hätte (Uhlenhuth, Hübener, Rimpau). Auch selbst im unzerlegten Muskelfleisch von frisch geschlachteten Schweinen und eines Rindes konnten in vereinzelten Fällen Bakterien der Paratyphusgruppe nachgewiesen werden (Conradi). Es muß aber ausdrücklich hervorgehoben werden, daß die Bakterien aus solchem Material nur in geringer Zahl auf den Plattenkulturen gefunden werden.

Es war von Uhlenhuth und Hübener bereits betont, daß diese Bakterien mit den Exkrementen auch in schlecht gehaltene Brunnen und Trinkwasseranlagen gelangen können. Ein derartiger Befund wurde auch von Forster erhoben, von dem sie in einer nicht einwandfreien Wasserleitung nachgewiesen wurden. Gaehtgens fand sie im Wasser eines sonst tadellosen Brunnens, ferner wurden sie im Schlamm eines Baches in der Nähe eines Schlachthofes und im Wasser einer Straßenrinne (Rimpau) nachgewiesen. Auch im Natureis (Conradi), das aus einem nicht verseuchten Flusse stammte und im Eis, das zum Transport von Seefischen gedient hatte (Rommeler), ferner in der Milch (Uhlenhuth, Hübener, Mayer) ist der Nachweis von Paratyphusbazillen gelungen.

Aus der Feststellung des Vorkommens von Vertretern der Paratyphusgruppe im genußtauglichen Fleisch mußte notwendigerweise gefolgert werden, daß der diese Waren genießende Mensch vorübergehend die betr. Bakterien beherbergen muß und es war zu erwarten, daß diese Mikroorganismen in den Ausscheidungen (Stuhl und Urin) gesunder Personen gefunden werden würden, die weder Paratyphus durchgemacht, noch auch mit paratyphuskranken Menschen in Berührung gekommen waren. Derartige Befunde sind in der Tat vielfach erhoben worden (Hübener, Conradi, Gaehtgens, Rimpau). Conradi konnte diesen Befund direkt durch experimentelle Tatsachen erhärten. Er ließ eine mehrköpfige Familie derartige Bakterien enthaltendes rohes Hackfleisch verzehren und konnte bei der Mutter im Stuhl und später auch im Blut, bei dem Sohne im Urin die betr. Bakterien nachweisen, ohne daß Störungen des Allgemeinbefindens aufgetreten wären („alimentäre Ausscheidung“); im Hackfleisch selbst wurden diese Bakterien ebenfalls nachgewiesen. Auch Rimpau hat im Urin gesunder Personen Paratyphusbazillen gefunden, was auf ein Zirkulieren dieser Bazillen im Blut nach Durchwandern der Schleimhaut des Verdauungstraktus hinweist.

Es ist also nicht daran zu zweifeln, daß ohne nachweisbaren Zusammenhang mit Fleischvergiftungen die Menschen und Tiere mit Schlachtprodukten und anderen Nahrungsmitteln nicht selten Bazillen in sich aufnehmen, welche von dem Erreger des

Paratyphus resp. den Bazillen der Gärtner-Gruppe nicht zu unterscheiden sind. Es fragt sich aber nun, ob sie wirklich identisch sind und wie es sich mit der Pathogenität dieser Bakterien verhält.

Bedenken wir die saprophytische Existenz dieser Bakterien in dem Körper unserer Schlachttiere und die dadurch bedingte Möglichkeit und Leichtigkeit der Infektion der Schlachtprodukte, so müßten diese Bakterien in jeder Küche auf jedem Fleischklotz angetroffen werden und müßten täglich mit den Schlachtprodukten in unseren Körper aufgenommen werden. Wir müßten dann auch, ihre Artgleichheit und pathogene Wirkung für den Menschen vorausgesetzt, fortgesetzt in der größten Gefahr schweben, an Paratyphus und Fleischvergiftungen zu erkranken. Auffallen muß es dagegen, daß im Vergleich zu dem Fleisch- und Nahrungsmittelkonsum Paratyphuserkrankungen relativ selten zur allgemeinen Kenntnis gelangen. Es läßt sich in dieser Beziehung nur sagen, daß diese Stämme durch Kultur und auch serologisch, d. h. durch Immunitätsreaktionen, Giftbildung usw. sich nicht differenzieren lassen. Auch die allen gemeinsame schwankende Virulenz für kleinere Laboratoriumstiere kann zur Beurteilung für die Menschenpathogenität nicht herangezogen werden, so daß man bei dem Vorliegen eines dieser Bakterien ohne Kenntnis der Herkunft und Vorgeschichte nicht sagen kann, welchem Gliede der Paratyphus-B- resp. Gärtner-Gruppe es entspricht. Ja man kann mit einem Stamm der einen Gruppe gegen einen anderen derselben Gruppe immunisieren, was auch für die nahe Zusammengehörigkeit spricht.

Trotzdem ist aber nicht gesagt, worauf wir wiederholt hingewiesen haben, daß wir die verschiedenen Stämme, welche wir nicht unterscheiden können, auch für identisch halten. Daß die in der Außenwelt vorkommenden Bakterien eine geringe Pathogenität besitzen, dafür spricht, wie gesagt, die Tatsache, daß bei ihrem häufigen Vorkommen die Zahl der Erkrankungen eine so geringe ist; auch die obigen Beobachtungen von Conradi u. a. über die „alimentäre Ausscheidung“ dürften dafür sprechen. Wir haben aber keinen Anhaltspunkt dafür, daß diese Bakterien nicht doch unter Umständen, die wir noch nicht kennen, pathogen werden können.

Es ist bekannt, daß auch bei den echten Paratyphus- und Gärtner-Bazillen große Virulensschwankungen vorkommen. Auch ist bekannt, daß die ursprünglich für eine Tiergattung spezifische Pathogenität keine absolute ist, sondern sich ändern kann. Es ist von Uhlenhuth und Haendel beobachtet, daß Ratten in völlig gesundem Zustande Gärtner-Bazillen gleichende Bakterien ausscheiden können, sofort aber an Gärtner-Infektion erkranken, sobald sie durch besondere Eingriffe (Impfung mit Rattensarkom) in ihrem Gesundheitszustande gelitten haben. Das gleiche gilt von Mäusen, die dauernd mit Fleisch gefüttert werden. Ja es kann dann von diesen Tieren sogar eine Epizootie ausgehen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß auch beim Menschen, unter Bedingungen, die wir noch nicht kennen, scheinbar avirulente Bakterien schwere Infektionen auslösen können. Bei der Schweinepest wissen wir, daß der Bazillus suipestifer durch das filtrierbare Virus eine Virulenzsteigerung erfährt und schwere Infektionen beim Schweine auslöst. Beim Scharlach (Rimpau) und beim Gelbfieber ist ein Virulentwerden dieser Bakteriengruppe und eine nachträgliche sekundäre Infektion beobachtet.

Es muß angenommen werden, daß die Paratyphusbazillen von Haus aus harmlose Saprophyten sind, die unter bestimmten Verhältnissen ihren Charakter ändern und pathogene Eigenschaften annehmen.

Das gerade scheint das Charakteristische dieser ganzen Gruppe von Bakterien zu sein, daß sie auf der Grenze zwischen Saprophytismus und Parasitismus stehen und sehr leicht von einem zum anderen übergehen. Wenn sie durch längeres Verweilen im tierischen Organismus sich angepaßt haben oder durch bestimmte Ernährungsbedingungen (Wachstum auf tierischem Eiweiß) hierzu befähigt

werden, genügt vielleicht eine vorübergehende Schwächung der natürlichen Widerstandskräfte des Organismus, um diesen Bakterien den Übergang zum Parasitismus zu ermöglichen. Sind sie erst einmal pathogen, so kommt es rasch zu einer beträchtlichen Virulenzsteigerung, falls sie dauernd günstige Ernährungsverhältnisse (Durchgang durch den Menschen- oder Tierkörper) finden, während andererseits unter ungünstigen Wachstums- und Ernährungsbedingungen auch eine Rückkehr zu mehr saprophytischem Dasein angenommen werden muß. Die Möglichkeit, daß die scheinbar ungefährlichen Paratyphusbazillen zu gefährlichen Fleischvergiftern unter Umständen werden können, ist nicht von der Hand zu weisen, solange das Gegenteil nicht bewiesen ist. Paratyphusartige Bakterien können also beim Menschen bald als harmlose Saprophyten, die auch für andere Individuen ungefährlich sind, bald als saprophytische, aber noch infektionstüchtige Bakterien, bald als Erreger und Überträger mehr oder weniger schwerer Darmerkrankungen auftreten. Demgemäß hat man die Bazillen nicht bloß in den Exkreten von paratyphuskranken Menschen, sondern auch von Rekonvaleszenten (Dauerausscheidern), aus der Umgebung Paratyphuskranker (gesunde Bazillenträger), weiterhin aber auch von anderswie kranken Menschen, wo kein Paratyphusfall als Ansteckungsquelle ermittelt werden konnte, nachgewiesen. Wir sahen bereits, daß man den Paratyphus B bei Kranken fand, die an anderen Krankheiten litten, so an Typhus, Masern, Scharlach, Pleuritis, Tuberkulose, Malaria, Ruhr usw. Man fand schließlich die Bazillen auch bei völlig gesunden Menschen, die auch in keiner nachweislichen Beziehung zu Pa atyphuskranken gestanden hatten. Merkwürdig ist nur, daß in rmanchen dieser Fälle die Bazillen nicht nur in den Fäzes, sondern auch im Urin und im Blut vorgefunden wurden, so daß man annehmen muß, daß die Bazillen, trotzdem sie nicht pathogen waren und wurden, in diesen Fällen durch die Darmwand ins Blut gewandert sind.

Der Fund von Paratyphusbazillen im menschlichen Körper — das geht aus dem Gesagten hervor — beweist an sich nichts. Es kann sich um ganz harmlose, für den Menschen nicht pathogene Arten handeln, wobei die Betreffenden sich ganz gesund fühlen, und im Serum keine hohen Agglutinationswerte gegenüber den herausgezüchteten und anderen Paratyphuskulturen aufweisen. Anders ist der Befund von Paratyphusbazillen zu beurteilen, wenn diese von Personen stammen, die mit Paratyphus oder verwandten Darmerkrankungsfällen in Berührung gekommen waren. In diesem Falle muß man daran denken, daß es sich um Bazillenträger handeln kann. Eine ätiologische Bedeutung darf man aber einem Paratyphusbazillenbefund im Stuhl, Urin oder Blut nur dann zuerkennen, wenn das klinische Bild dazu paßt, die Bazillen in größeren Mengen vorhanden sind und spezifische reaktive Vorgänge bei dem Betreffenden nachgewiesen werden können (Auftreten von Agglutininen, Bakteriolysinen usw.). Handelt es sich um Massenerkrankungen und Verdacht auf eine Nahrungsmittelvergiftung, so ist außerdem der Nachweis zu verlangen, daß nur die Konsumenten des angeschuldigten Nahrungsmittels erkrankt sind, daß die Erkrankung bei diesen ziemlich gleichzeitig ausbrach und daß die Erreger sich auch in dem verdächtigten Nahrungsmittel finden. Der Nachweis von Bakterien der Paratyphus-

oder Gärtner-Gruppe in einem Nahrungsmittel macht es für den Genuß untauglich (s. oben).

Häufigkeit und Verbreitung des Paratyphus B. — Epidemiologie.

Im Vergleich zum Typhus ist der Paratyphus, trotz der eben geschilderten weiten Verbreitung der Paratyphusbazillen, eine verhältnismäßig seltene Erkrankung. Nach den Erfahrungen der systematischen Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches kommt auf 10—20 Typhusfälle eine Paratyphuserkrankung. Die Verbreitung des Paratyphus ist eine regionär verschiedene. In Westdeutschland scheint er verbreiteter zu sein, wie im Osten. In Italien, in Frankreich und in den Landstrichen an der nordafrikanischen Küste ist er häufig, auch in England, Amerika und Japan ist er vielfach beobachtet. In den Tropen, wo er vielfach als Malaria aufgefaßt wurde, soll er häufiger sein wie in den Erdteilen der gemäßigten Zonen. Der Paratyphus hat als **Kriegsseuche** nicht die Bedeutung wie der Typhus. Immerhin ist er im Weltkriege auf allen Kriegsschauplätzen besonders in den letzten Kriegsjahren teils in Einzelfällen, teils in Gruppen oder kleinen Epidemien beobachtet. Dabei hat es sich fast stets um die typhöse Form des Paratyphus gehandelt. Fleischvergiftungen sind dank der ausgezeichneten Verpflegungsverhältnisse („Gulaschkanonen" usw.) verhältnismäßig nur sehr selten vorgekommen.

Nach den Erfahrungen von Rimpau sind im Typhusbekämpfungsgebiet im Südwesten des Reiches 32 % sämtlicher Paratyphuserkrankungen typhusähnlich, 10 % unter dem Bilde der Fleischvergiftung und 57 % als leichte Magendarmstörungen verlaufen.

Wie der Typhus, zeigt auch der Paratyphus im Spätsommer, besonders im September, eine starke Zunahme. Die Wärme begünstigt die Vermehrung der Paratyphusbazillen in der Außenwelt und die Produktion ihrer Gifte, auch ist die Empfänglichkeit für Darmerkrankungen und die Infektionsgelegenheit durch den reichlichen Genuß von Obst, Salat, Wasser und Milch in dieser Zeit gesteigert.

Was nun zunächst den unter dem Bilde des Typhus verlaufenden Paratyphus betrifft, so scheint er im Vergleich mit dem Typhus für den Menschen weniger ansteckend zu sein.

Es kommen wie beim Typhus direkte und indirekte Kontaktinfektionen vor. Es spielt jedoch der kranke Mensch nicht die ausschlaggebende Rolle wie bei der Verbreitung des Typhus. Immerhin sind sichere Kontaktinfektionen durch Kranke und Bazillenträger, besonders beim Pflegepersonal in Krankenhäusern und auch sonst, besonders im Felde, vielfach beobachtet worden. Von 543 typhusähnlichen Paratyphusfällen, die Rimpau zusammenstellte, waren 94 oder 17 % durch Kranke hervorgerufen und zwar 16 % durch Vermittelung kranker Personen und 1 % durch Bazillenträger. Mit Recht hebt dieser Autor hervor, daß im Vergleich zu anderen Infektionskrankheiten die Zahl der aufgeklärten Fälle und die Zahl der durch Bazillen ausscheidende Menschen, insbesondere durch Erkrankte, beobachteten Infektionen auffallend gering sind. Das ist um so auffallender, als der Nachweis der Krankheitserreger leicht gelingt. Offenbar spielen bei der Epidemiologie des Paratyphus noch andere Verhältnisse mit, die wir noch nicht übersehen können. Die Bazillenträger können dieselbe Rolle spielen wie beim Typhus und es trifft das, was im Kapitel „Typhus"

gesagt ist, auch für diese zu. Die Hauptgefahr bilden die chronischen Dauerausscheider. Sogenannte „alimentäre Ausscheider“ (Conradi), die Paratyphusbazillen bei ihrer großen Verbreitung in der Außenwelt, ohne Zusammenhang mit Paratyphuskranken, mit den Nahrungsmitteln vorübergehend aufnehmen und in geringen Mengen in Stuhl oder Urin ausscheiden, sind wenig gefährlich. Die Ausscheidung ist hier meist nach einigen Tagen beendet. Doch besteht auch hier die Möglichkeit einer Infektion, besonders wenn die Bazillen sich in Nahrungsmitteln anreichern. Die Infektionsgelegenheit wird durch enges Zusammenleben und mangelnde Reinlichkeit, wie sie z. B. der Krieg mit sich bringt, befördert. Daher kommt es auch, daß in den letzten Jahren des Krieges eine Zunahme der Paratyphusfälle beobachtet worden ist, die auf direkte Kontaktinfektionen zurückzuführen sind. Die indirekten Übertragungen werden durch Gebrauchsgegenstände, Wäsche, Nahrungsmittel, Milch, Wasser, die durch Exkremente von kranken Personen oder Bazillenträgern (Küchenpersonal usw.) verunreinigt sind, hervorgerufen. Ebenso wie beim Typhus sind explosionsartige Wasserepidemien durch verseuchte Brunnen usw. beobachtet worden, die auf Verunreinigung mit menschlichem Infektionsmaterial zurückgeführt werden konnten. Auch die Milch kann dieselbe Rolle spielen, wie beim Typhus (Sammelmolkereien usw.). Sie kann auch durch an Enteritis erkrankte Kühe mit Paratyphusbazillen infiziert werden. Außerdem kommen beim Paratyphus für die Entstehung von Epidemien wohl auch die in der Außenwelt zahlreich vorkommenden Erreger in Betracht, auch ohne Zusammenhang mit kranken Menschen. Wie groß diese Gefahr ist, läßt sich nicht sagen. Im Hinblick auf diese viel verschlungenen Infektionswege ist es erklärlich, daß die Ermittelungen nach ihrem ursächlichen Zusammenhange so häufig zu keinem sicheren Ergebnis führen.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bezüglich der Epidemiologie der Fleischvergiftungen. Nach Trautmann werden die Fleischvergiftungen als eine akute, der Paratyphus als eine subakute Erscheinungsform des Paratyphus aufgefaßt. Die schwer und rasch auftretenden Intoxikationserscheinungen sind durch die gleichzeitig mit eingeführten von den Erregern in und auf dem Fleisch erzeugten Stoffwechselprodukte bedingt. Die Hitzebeständigkeit dieser Gifte erklärt es auch, daß auch nach Genuß von gekochtem Fleisch Vergiftungserscheinungen auftreten können; jedoch kann es sich auch um gleichzeitige Infektion mit lebenden Erregern handeln, die im Fleisch trotz des Kochprozesses am Leben geblieben sind (s. oben).

Unmittelbare Kontaktfälle kommen überaus selten vor, weil die im Fleische wuchernden Bakterien, die sich dem Tierkörper mehr angepaßt haben, offenbar für den Menschen nicht sehr virulent sind und in akuten Fällen nur kurze Zeit ausgeschieden werden. Es handelt sich hier fast regelmäßig um auf Gruppen von Menschen beschränkte Brechdurchfälle, wobei das Fleisch, dem äußerlich meist nichts anzusehen ist, die gemeinsame Quelle der Massenaussaat der Erreger und ihrer Gifte darstellt. In der Regel stammt das Fleisch von einem kranken besonders notgeschlachteten Tier, das an einer primär oder sekundär septischen oder pyämischen, durch die Bazillen der Paratyphus- und Gärtner-Gruppe bedingten Infektion gelitten hat. Es sind zum Teil Kälber, die an

septischer Enteritis, Nabelentzündung, Kälberruhr, septischer Pneumonie, oder Rinder, die an Euterentzündung, Entzündung der Gebärmutter, traumatischer Peritonitis, Osteomyelitis usw. gelitten haben; auch septische Erkrankungen von Hühnern, Gänsen und Wildgänsen kommen in Betracht. Meist handelt es sich um Hackfleisch, Wurst, Pökel- und Räucherwaren, die an sich eine tadellose Beschaffenheit zeigen können. Wir sahen bereits, daß Pökeln und Räuchern, ja selbst das Kochen die Gefahr der Infektion nicht ganz beseitigt. Auch ganz gesundes Fleisch kann durch Zusammenliegen mit bazillenhaltigem Fleisch von kranken Tieren den Infektionsstoff aufnehmen. Ferner kann durch Verunreinigung mit dem Darminhalt kranker oder gesunder Tiere, in dem, wie wir oben sehen, die Paratyphusbazillen vorkommen können, eine Infektion entstehen. Oder die Infektion kommt dadurch zustande, daß es durch Schlächter und Küchenpersonal, die paratyphuskrank, Bazillenträger oder Dauerausscheider sind, verunreinigt wird. Bei unzweckmäßiger Aufbewahrung und günstiger Außentemperatur findet dann eine Vermehrung der ursprünglich vielleicht nur wenig zahlreichen Erreger statt. Auch können die Fleischvergifter die Fleischstücke schnell durchwuchern; man hat festgestellt, daß sie in 24—48 Stunden bis in eine Tiefe von 11—14 cm eindringen, ohne daß sichtbare Veränderungen wahrgenommen werden (Meyer). Besonders gefährlich ist das Hackfleisch, überhaupt rohes Fleisch. Es ist vielfach beobachtet worden, daß es in frischem Zustande ohne weiteres vertragen wurde, während es nach längerer Aufbewahrung schwere Erkrankungen hervorrief. Das Hackfleisch ist, wie bereits gesagt, ein vorzüglicher Nährboden für die in ihm vorhandenen Fleischvergifter, die auch sekundär bei unzweckmäßiger Art der Herstellung und Aufbewahrung leicht einwandern können. Auch Ratten und Mäuse bei denen auch normalerweise die Bakterien der Gärtner- und Paratyphusgruppe gelegentlich vorkommen und bei denen sie Krankheiten erzeugen, können als Überträger in Betracht kommen, zumal da sie sich in Schlachtstätten und Vorratskammern vielfach aufhalten. Das ist besonders der Fall, wenn diese Bakterien (Mäusetyphus, Rattenbazillen) zur Vertilgung dieser Schädlinge unvorsichtigerweise in Vorratsräumen, Schlachthäusern, Lebensmittelbetrieben usw. ausgelegt werden. Auch die Fliegen, die von Unrat- und Düngerstätten diese Bakterien aufnehmen, können als Überträger eine Rolle spielen. Aber auch ohne daß das Fleisch von kranken Tieren stammt oder von außen infiziert wird, kann das Fleisch ganz gesunder Tiere primär die Paratyphusbakterien enthalten, wenn das Schlachttier eine Infektion durchgemacht hatte, aber keine klinische Erscheinungen mehr zeigte. Die Erreger sind dann unter Umständen im Körper latent noch vorhanden. Schweine, die die Schweinepest überstanden haben und zu sogenannten „Kümmerern" geworden sind, haben in ihrer Muskulatur nicht selten den B. suipestifer resp. Paratyphus B (Uhlenhuth und Hübener). Conradi fand in den Organen anscheinend gesunder Schweine die gleichen Mikroorganismen. Auch nach septischen Infektionen im Körper der Schlachttiere zurückgebliebene Abszesse können beim Zerlegen durch den Eiter, der die spezifischen Fleischvergifter enthielt, eine Infektion des Fleisches verursachen.

Auch Fische können durch nachträgliche Verunreinigungen bei der Versendung, Aufbewahrung und Zubereitung mit Paratyphusbazillen infiziert werden und so zu Fleisch-(Fisch-)Vergiftungen Ver-

anlassung geben. Da beim Transport vielfach nicht einwandfreies Natureis, das aus schmutzigen Gewässern stammt und deshalb Paratyphusbazillen enthalten kann (s. oben), verwandt wird, ist auf diese Weise eine Infektion möglich. Auch andere Nahrungsmittel können als Ursache von Nahrungsmittelvergiftungen in Frage kommen, wie Milch, Mehlspeisen, Käse, Bohnengemüse, Salate, Hummermayonnaise, Muscheln, Austern, Vanillespeisen, Cremeschnitten, Torten, Schlagsahne, sowie andere Konditor- oder Bäckereiwaren usw.

Wie oben bereits auseinandergesetzt, ist es als ein Glück zu betrachten, daß nicht alle Bakterien der Gärtner- und Paratyphusgruppe, die in unserer Umgebung vorkommen, gleichmäßig pathogen sind. Es hängt das Zustandekommen einer Fleischvergiftung offenbar von zahlreichen Faktoren ab, die wir nicht alle übersehen können. Außer der Virulenz und Giftigkeit spielt dabei die Menge der aufgenommenen Bazillen sicherlich eine erhebliche Rolle. Auch Schädigungen des Magen-Darmtraktus dürften eine erhöhte Empfänglichkeit des Menschen zur Folge haben.

Verhütung und Bekämpfung.

Die Prophylaxe und Bekämpfung des unter dem Bilde des Typhus verlaufenden **Paratyphus** erfolgt nach den gleichen Grundsätzen, wie wir sie beim Typhus auseinandergesetzt haben (s. daselbst). Es ist klar, daß ein an Paratyphus erkrankter bazillenausscheidender Mensch im Mittelpunkt der Bekämpfungsmaßnahmen stehen muß, um eine Ausstreuung der pathogenen Erreger und damit die Gefahr der Weiterübertragung zu verhüten, wenn diese vielleicht auch beim Paratyphus eine geringere ist. Frühzeitige bakteriologische Diagnose, Isolierung der Kranken, fortlaufende Desinfektion der Exkremente, der Wäsche und Gebrauchsgegenstände, Ausführung umfangreicher Umgebungsuntersuchungen, Aufsuchung von Bazillenträgern sowie ihre Überwachung und Belehrung sind von ausschlaggebender Bedeutung. Vor der bakteriologischen Genesung dürfen die Kranken nicht entlassen werden. Es gilt hier genau dasselbe, was im Kapitel „Typhus" gesagt worden ist. Die Ermittelungen an Ort und Stelle sind in derselben Weise wie beim Typhus vorzunehmen. Auch die Milch- und Wasserversorgung, die Beseitigung der Abfallstoffe bedarf wie beim Typhus sorgfältiger sanitätspolizeilicher Kontrolle. Bezüglich der Bekämpfungsmaßnahmen im Kriege verweisen wir ebenfalls auf das, was wir beim Typhus ausführlich auseinandergesetzt haben.

Während die Erfolge der Kochschen Typhusbekämpfung darauf beruhen, daß lediglich der kranke Mensch als Verbreiter der Bazillen in Betracht kommt und sich gegen diesen fast ausschließlich der Kampf zu richten hat, liegen die Verhältnisse beim Paratyphus ganz anders, da wir wissen, daß die Paratyphusbazillen in der Außenwelt und im Tier weit verbreitet sind, während sie beim Typhus in der Außenwelt bald zu Grunde gehen und im Tier überhaupt nicht vorkommen. Der Kampf gegen diese in der Außenwelt vorhandenen Bakterien erscheint von vornherein recht schwierig und vielfach ganz aussichtslos. Somit ist denn auch die Bekämpfung des Paratyphus weniger erfolgreich.

Auf Grund dieser neuerdings gewonnenen Erkenntnis des grundsätzlich verschiedenen epidemiologischen Verhaltens ist der Para-

typhus nicht mehr in die systematische Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches einbezogen. Über die Schutzimpfung s. unten.

Die Prophylaxe und Bekämpfung der **Fleischvergiftungen** beruht in erster Linie auf einer strengen Durchführung der Fleischbeschau, für die das Gesetz, betr. die Schlachtvieh- und Fleischbeschau vom 3. Juni 1900, die nötigen Unterlagen gibt. Wie wir gesehen haben, gibt das Fleisch kranker oder notgeschlachteter Tiere am häufigsten zu diesen Erkrankungen Veranlassung. Nach dem Gesetz ist „als untauglich zum Genuß für den Menschen der ganze Tierkörper anzusehen, wenn eiterige oder jauchige Blutvergiftung vorliegt, wie sie sich anschließt namentlich an eiterige oder brandige Wunden, Entzündungen des Euters, der Gebärmutter, der Gelenke, der Sehnenscheiden, der Klauen, der Hufe, des Nabels, der Lungen, des Brust- und Bauchfells, des Darms". Die gesetzlich durchgeführte Fleischbeschau hat sich denn auch als äußerst segensreich erwiesen, so daß größere Epidemien von Fleischvergiftungen unter Berücksichtigung des gewaltigen jährlichen Fleischkonsums immer seltener geworden sind. Leider erstreckt sich aber die Fleischbeschau nicht auf die Hausschlachtungen, so daß von dieser Seite besonders die Gefahr von Fleischvergiftungen weiter besteht. Aber auch Fleisch, das der sachgemäßen Fleischbeschau unterlegen hat, kann zu Fleischvergiftungen Veranlassung geben, wenn es, trotzdem es durch die tierärztliche Untersuchung als gesundheitsschädlich erkannt, in betrügerischer Absicht in den Verkehr gebracht wurde. Dazu kommen noch gewisse Schwierigkeiten insofern, als auch das Fleisch von scheinbar ganz gesunden Tieren, wie wir sahen, zu Fleischvergiftungen Veranlassung geben kann, und daß es für Sachverständige unter Umständen außerordentlich schwierig ist, zu beurteilen, ob Fleisch von einem Tier, das nur ganz geringe Krankheitserscheinungen zeigt, gesundheitsschädlich ist oder nicht. Das trifft besonders zu bei vielen Fällen von Sepsis, bei denen pathologisch-anatomische Veränderungen vollständig fehlen können und bei denen die klinische Beobachtung auch sehr häufig im Stich läßt. In jedem Fall sollten Temperaturmessungen vorgenommen werden. Bei Notschlachtungen, bei denen eine Beschau des lebenden Tieres häufig nicht vorgenommen werden kann, ist die Beurteilung ganz besonders schwierig. Zudem führen ganz akute septische Erkrankungen besonders häufig zu Notschlachtungen. Diese Lücke soll die bakteriologische Fleischbeschau ausfüllen, die z. B. in Preußen empfohlen und in verschiedenen größeren Schlachthäusern schon seit längerer Zeit mit Erfolg durchgeführt wird und die sich auch auf die Notschlachtungen erstrecken soll. Da das Verfahren dazu dient, die Fleischbeschau zu vervollkommnen und eine größere Sicherheit dagegen zu schaffen, daß einerseits genußuntaugliches Fleisch nicht in den Verkehr gelangt, andererseits, daß genußtaugliches Fleisch nicht vernichtet wird, so ist eine möglichst weite Ausdehnung dieser bakteriologischen Fleischbeschau erwünscht. Die bakteriologische Fleischbeschau hat sich nach den bisherigen Erfahrungen in den Fällen, in denen auf Grund der Fleischbeschau der Verdacht der Blutvergiftung ausgesprochen worden war, als ein gutes Hilfsmittel zur Aufklärung dieses Verdachtes erwiesen.

Die auf Grund der Beratungen im Reichsgesundheitsrat im Kaiserl. Gesundheitsamt und der ständigen Kommission für Fleischbeschau ausgearbeitete Anweisung für bakteriologische Fleischbeschau gibt die nötigen Richt-

linien für die Untersuchung des Fleisches. Sie soll nicht etwa dem mit der Fleischbeschau betrauten Tierarzt die Verantwortung für die abschließende Beurteilung des Fleisches nach den gesetzlichen Bestimmungen abnehmen; nach wie vor hat er darüber zu entscheiden, ob nach diesen Bestimmungen auf Grund des gesamten Beschaubefundes eine Verwendung des Fleisches zum menschlichen Genusse zulässig ist. Die bakteriologische Untersuchung soll diese Entscheidung in den Fällen erleichtern, in denen der Verdacht einer Blutvergiftung besteht, dieselbe aber durch die gewöhnliche klinische und anatomische Untersuchung nicht mit Sicherheit festgestellt werden kann. Bei Verdacht des Vorliegens einer eiterigen oder jauchigen Blutvergiftung (vgl. § 1 und 3 des Gesetzes über Fleischbeschau vom Juni 1900) infolge von akuten Entzündungskrankheiten empfiehlt es sich daher, die bakteriologische Untersuchung sofort auszuführen.

Werden Erreger von Fleischvergiftungen nachgewiesen, so ist das Fleisch (unter Berücksichtigung der schon bei Lebzeiten des Tieres bestehenden Krankheitserscheinungen [Fieber]) zu beanstanden. Schwierig bleibt die Frage nach der Pathogenität der etwa in dem Fleisch oder in einer Wurst aufgefundenen Paratyphusbazillen, da wir die auch sonst in der Außenwelt vorkommenden, vielfach harmlosen Bazillen, weder kulturell noch serologisch von den pathogenen unterscheiden können. Auch kann selbstverständlich auf Grund des Befundes nicht entschieden werden, ob das Fleisch von einem gesunden oder kranken Tier stammt, da es sich um nachträgliche Infektion handeln kann.

Auch der Tierversuch (Virulenzprüfung) führt nicht zum Ziele. Es sei aber besonders darauf aufmerksam gemacht, daß harmlose Vertreter dieser Gruppe durch irgendwelche Umstände, die wir noch nicht kennen, gefährlich werden können (s. oben). Man sollte daher Nahrungsmittel, in denen man Paratyphusbazillen nachweist, mit Rücksicht auf die eventuellen Gesundheitsschädigungen beanstanden. Das wird um so eher zu verantworten sein, als dem Bakteriologen eben Fleisch zur Untersuchung eingesandt wird, das an sich schon als verdächtig zu betrachten ist. Eine endgültige Diagnose auf Vorliegen einer Fleischvergiftung sollte nur auf Grund des gesamten Ergebnisses der bakteriologischen, klinischen und epidemiologischen Befunde gestellt werden (s. oben).

Im übrigen muß eine Infektion von gesundem Fleisch durch sanitätspolizeiliche Überwachung der Schlachtstätten, Verkaufs- und Aufbewahrungsräume, Kühlhallen, Nahrungsmittelbetriebe und Küchen, sowie des hier beschäftigten Personals (Bazillenträger) usw. verhütet werden. Peinlichste Sauberkeit der Schlächtereien und Nahrungsmittelbetriebe sowie des Personals und seine Geräte (Messer, Maschinen) ist von grundlegender Bedeutung. Hier bestehen oft noch ganz traurige Zustände. Die Räume sind vielfach dunkel, ohne Luft und Licht, unsauber und voller Ungeziefer. Auch die Geräte, die zur Verarbeitung des Fleisches dienen (Wurstfabrikation) und die Transportmittel, ja selbst das Personal sind vielfach in sehr unsauberen Zustande. Nach § 2 des Nahrungsmittelgesetzes sind die Polizeibeamten befugt, die Verkaufstätten von Nahrungs- und Genußmitteln, also auch der Fleisch- und Wurstwaren, zu revidieren. Es erscheint nötig, diese Revisionsbefugnisse auch auf die der Zubereitung und Aufbewahrung von Fleisch und Fleischwaren dienenden Räume auszudehnen (Hübener). In Preußen ist der Kreisarzt nach der Dienstanweisung für Kreisärzte vom 1. September 1909 (§ 77—80) an der Nahrungsmittelkontrolle beteiligt. Er hat die gesundheitspolizeilichen Interessen bei der Überwachung des Verkehrs mit Fleisch, der Einrichtung und des Betriebes der Schlachthäuser wahrzunehmen. Eine Untersuchung des Küchen- und Kantinenpersonals auf Bazillenträger ist sehr wünschenswert und wird beim Militär bereits durchgeführt. Der Aufbewahrung

und dem Transport (besondere geschlossene Wagen) des Fleisches und anderer Nahrungsmittel muß besonders im Sommer die größte Sorgfalt zugewendet werden. Das Fleisch muß in trockenen, luftigen und kühlen Räumen aufgehängt werden. Das Aufbewahren in dumpfigen, unsauberen Eisschränken, oder das direkte Auflegen auf Eis sollte sorgfältig vermieden werden. Die Fliegen-, Ratten- und Mäuseplage muß energisch bekämpft werden.

Dringend gewarnt muß werden vor dem Genusse von rohem Fleisch; überhaupt sollten möglichst nur gekochte Nahrungsmittel genossen werden. Besonders gefährlich ist — abgesehen von der Übertragung der Bandwurmkrankheit — wie bereits gesagt, das Hackfleisch, das einer Verunreinigung leicht ausgesetzt ist und als günstiger Nährboden für die Erreger der Fleischvergiftung zu einer raschen Vermehrung Veranlassung gibt. Zahlreiche Massenepidemien beweisen die Gefährlichheit dieses Nahrungsmittels.

Selbstverständlich werden auch bei Fleischvergiftungen, Isolierungs- und Desinfektionsmaßnahmen in derselben Weise durchgeführt wie beim Typhus und Paratyphus. Die Fleisch-, Fisch- und Wurstvergiftungen gehören zu den anzeigepflichtigen Krankheiten (s. unten).

Der Kreisarzt hat die Pflicht, sofort Ermittlungen an Ort und Stelle vorzunehmen, um die Quelle der Infektion aufzudecken und die weiteren Maßnahmen zu treffen, damit die Gefahr der Ausbreitung beseitigt wird.

Anhangsweise sei nochmals darauf aufmerksam gemacht, daß die zu der Paratyphus- resp. Gärtner-Gruppe gehörenden Mäusetyphus- resp. „Rattenbazillen“ auch für den Menschen unter Umständen eine pathogene Bedeutung haben. Im Deutschen Reiche sowie in Preußen und in Österreich sind im Jahre 1905 und 1910 Verhaltungsmaßregeln zur Verhütung von Gesundheitsschädigungen bei Beschäftigung mit Mäuse- und Rattenvertilgungsmitteln bekannt gegeben (s. Veröffentlichungen des Kaiserl. Gesundheitsamtes 1905, S. 232 und 586 sowie 1910, S. 590); eine solche populär gefaßte Anweisung ist im folgenden abgedruckt.

Verhaltungsmaßregeln zur Verhütung von Gesundheitsschädigungen durch die Mäuse- und Rattenvertilgungsmittel, welche Bakterien aus der Gruppe der Rattenschädlinge oder Mäusetyphusbazillen enthalten.

1. Die Bakterien der bakterienhaltigen Mäuse-, Ratten- und Hamstervertilgungsmittel sind für den Menschen nicht ganz ungefährlich.
2. Durch Aufnahme größerer Mengen solcher Bakterien können Durchfälle und selbst schwere Erkrankungen hervorgerufen werden. Besonders gefährdet sind Kinder und Personen, welche an Darmstörungen leiden oder dazu neigen.
3. Deshalb sind solche Personen und Kinder unter 12 Jahren mit der Zubereitung und beim Auslegen derartiger Präparate nicht zu verwenden.
4. Die mit dem Zurichten der Präparate und dem Auslegen der damit beschickten Köder betrauten Personen sind davor zu warnen, während dieser Arbeiten zu essen, zu rauchen oder mit den Fingern den Mund zu berühren. Namentlich sollen sie sich hüten, von den zubereiteten Ködern zu essen.
5. Die mit den bezeichneten Arbeiten beauftragten Personen haben sich nach beendeter Arbeit zuerst die Hände und dann das Gesicht gründlich zu waschen mit warmem Wasser und Seife.
6. Alle bei der Zubereitung der Bakterienpräparate und bei der Auslegung benutzten Gefäße sind nach jedesmaligem Gebrauche mit heißer Sodalösung auszuwaschen oder auszukochen.

7. Bei Benutzung von Kulturen, die unter Verwendung von Milch hergestellt worden sind, ist auf die Befolgung der vorstehenden Ratschläge besonders zu achten.
8. In Räumen, welche zur Herstellung, zur Verpackung oder zur Aufbewahrung von menschlichen Nahrungs- und Genußmitteln benutzt werden, sind solche bakterienhaltigen Präparate nicht zu verwenden.

Schutzimpfung.

Nach den günstigen Erfahrungen, die man mit der Schutzimpfung bei Typhus gemacht hat, lag der Gedanke nahe, die Schutzimpfung auch bei Paratyphus in Anwendung zu ziehen. Selbstverständlich kann sie nur bei der unter dem Bilde des Typhus verlaufenden Form in Betracht kommen. Für die akut verlaufende Fleischvergiftung dürfte sie mit Rücksicht auf ihr epidemiologisches Verhalten keinen Zweck haben.

In der Tat ist man auch besonders in Frankreich und Japan schon vor dem Weltkriege dazu übergegangen, diese Schutzimpfung einzuführen. Der Einfachheit halber hat man sie mit der Typhusschutzimpfung kombiniert, indem man dem Typhusschutzimpfstoff abgetötete Kulturen von Paratyphus A und B zusetzte. Dieser Mischimpfstoff ist z. B. von Vincent bei französischen Truppen in Algier und Marokko angewendet. Ein ähnlicher Impfstoff ist von Castellani hergestellt; mit ihm sind auf Ceylon praktische Versuche an Menschen vorgenommen worden. Auch in der japanischen Marine sind mit solchem kombiniertem Impfstoff von Kabeshima Impfungen vorgenommen.

Auch im jetzigen Weltkriege ist von Widal und Courmont über Paratyphusimpfungen im französischen Heere berichtet. Die Erfolge, die von den Herstellern dieser Impfstoffe erzielt wurden, sollen günstige sein. Doch sind die Beobachtungen noch zu wenig zahlreich. Jedenfalls läßt sich aus den vorliegenden Mitteilungen ein sicheres Urteil über die Erfolge der Impfungen nicht gewinnen. In Deutschland wurden bis zum Kriege Impfungen gegen Paratyphus nicht ausgeführt und auch für den Krieg zunächst nicht vorgesehen, da mit Rücksicht auf seine im Vergleich mit dem Typhus geringere Verbreitung und Kontagiosität ein Bedürfnis dazu nicht vorlag. Nachdem aber während des Weltkrieges in den letzten Kriegsjahren an einzelnen Stellen ein gehäuftes Auftreten des Paratyphus bei den Truppen beobachtet worden ist, ist von verschiedenen Seiten die Schutzimpfung gegen Paratyphus angeregt worden und auch versuchsweise hier und da durchgeführt. Durch diese Versuche (Fromme u. a.) ist jedenfalls erwiesen, daß die Impfung ungefährlich ist, und daß die Reaktionen im allgemeinen nicht heftiger waren, als bei den Typhusimpfungen. Über erzielte Erfolge liegen beweisende Zahlen noch nicht vor.

Unser Urteil über den augenblicklichen Stand der Schutzimpfungsfrage ist folgendes:

Eine allgemeine Einführung der Schutzimpfung in der Armee, für die sie zunächst nur in Frage käme, erscheint vor der Hand nicht notwendig, da eine unmittelbare Gefahr wie bei Typhus nicht besteht. Sollte jedoch eine Truppe in wirklich bedrohlicher Weise durch Paratyphus gefährdet sein, so dürfte, zumal die vom Paratyphus Befallenen für Wochen, ja Monate dienstunfähig sind, die Anwendung der Schutzimpfung zu empfehlen sein. Bei der Schwierigkeit der Differential-

diagnose dürfte die Verwendung eines Mischimpfstoffes (Typhus, Paratyphus B und A) angezeigt sein. Von anderer Seite werden die Einzelimpfstoffe vorgezogen. Es erscheint von großer Wichtigkeit, weitere Erfahrungen über diese Schutzimpfungen zu sammeln. Die verwendeten Kulturen müssen auf ihre Giftigkeit und ihre Fähigkeit, Immunstoffe zu bilden, im Tierversuch geprüft werden. Auch müßten bei den geimpften Menschen Untersuchungen über die Bildung von Immunstoffen in ihrem Blute angestellt werden, denn es fehlen noch die exakten wissenschaftlichen Beweise und Grundlagen für die Wirksamkeit der Schutzimpfung. Wir wissen zwar, daß es im Tierversuch gelingt, durch entsprechende Vorbehandlung Agglutinine, Bakteriolysine usw. zu erzeugen, daß es aber bei den für Paratyphus empfänglichen Mäusen nicht gelingt, sie durch mehrfache subkutane Vorbehandlung gegen eine natürliche Infektion durch Fütterung zu schützen (s. oben). Vielleicht liegen die Verhältnisse beim Menschen günstiger.

Über eine Serumtherapie liegen sichere Erfahrungen noch nicht vor: auch dürfte sie wohl wenig Aussicht auf Erfolg haben.

Der Bacillus Paratyphi A.

Die durch diesen Bazillus hervorgerufenen Infektionen, welche, wie es scheint, stets typhusähnlich verlaufen, und sich klinisch vom Typhus nicht trennen lassen, sind im Weltkriege ziemlich häufig geworden, während sie vorher selten waren. Es wird von manchen Autoren angenommen, daß der Paratyphus A namentlich eine Erkrankung südlicher Länder (Nordafrika, Indien, Japan) ist, die mit den Kolonialtruppen der Franzosen und Engländer an unsere Fronten gebracht wurde (E. Lehmann). Doch soll er auch an der Ostfront beobachtet sein, die keine Beziehung zu diesen gehabt hat.

Der Bac. Paratyphi A unterscheidet sich dadurch vom Bac. Typhi, daß er in Traubenzuckernährböden Gas bildet. Vom Bac. Paratyphi B unterscheidet er sich dadurch, daß er in der Lackmusmolke keinen Farbenumschlag durch Alkalibildung hervorruft. Die Lackmusmolke wird leicht gerötet, etwas stärker wie bei Typhus (s. Tafel S. 542/43 unter Kapitel Typhus). Man bedient sich daher zur Differenzierung des Paratyphus A gegenüber dem Typhusbazillus besonders der Gärungsprobe mit Traubenzuckerbouillon, zur Differenzierung gegenüber dem Paratyphus B der Lackmusmolke. Bezüglich der Technik der bakteriologischen Untersuchung siehe Kapitel Typhus S. 562 usw.

Serologisch läßt sich der Paratyphus A vom Typhus und Paratyphus B trennen, wenn auch Mitagglutination bei geringgradigen Verdünnungen eine Rolle spielt, sowohl im Serum der Patienten, als im Serum vorbehandelter Tiere. Im Tierversuch hat der Bac. Paratyphi A etwa dieselbe Pathogenität wie der Typhusbazillus.

Wie der Paratyphus A-Bazillus kulturell dem Typhusbazillus näher steht als dem Paratyphus B-Bazillus, so ähnelt er ihm auch in epidemiologischer und pathogenetischer Beziehung. Er ist bisher weder als primärer oder sekundärer Infektionserreger bei Tierkrankheiten noch in ähnlicher Verbreitung wie der Paratyphus B-Bazillus in der Außenwelt angetroffen worden, und wo er als Erreger menschlicher Krankheiten festgestellt wurde, handelte es sich fast immer um ein typhusähnliches Krankheitsbild.

Es ist möglich, daß man ihm bei systematischem Suchen auch öfter als bisher, namentlich in Ländern, wo Infektionen durch ihn häufiger beobachtet werden, in der Außenwelt begegnen wird. Bisher liegen nur wenige derartige Befunde vor und bei ihnen ist es zweifelhaft, ob es sich um den echten Stamm oder nicht vielmehr um eine Varietät handelt (Uhlenhuth und Hübener).

Als Erreger der Fleischvergiftung ist der Paratyphus-A-Bazillus bisher nicht nachgewiesen.

Im übrigen gilt bezüglich der Epidemiologie, der Infektionswege Prophylaxe und Bekämpfung das unter „Typhus“ Gesagte (s. Typhus). Bezüglich der Schutzimpfung siehe S. 635.

Gesetzliche Bestimmungen.

Nach dem Preuß. Seuchengesetz vom 28. August 1905 gehört der eigentliche „Paratyphus“ nicht zu den anzeigepflichtigen Krankheiten, wohl aber sind die „Fleisch-, Fisch- und Wurstvergiftungen“ meldepflichtig.

In anderen Bundesstaaten bestehen ähnliche Bestimmungen.

Bezüglich der Fleischvergiftungen gilt das Gesetz, betr. die Schlachtvieh-Fleischbeschau vom 3. Juni 1900 (s. oben).

Zu diesem Gesetz sind noch eine Reihe von Ausführungsbestimmungen durch den Bundesrat unter dem 30. Mai 1902 erlassen, die, dem Stande der Wissenschaft entsprechend, mehrfach geändert sind (s. Heft 1 der Veröffentl. des Kaiserl. Gesundheitsamts 1909).

Die einzelnen Bundesstaaten haben auch noch besondere Ausführungsbestimmungen und Vollzugsvorschriften.

Im übrigen ist der Verkehr mit Lebensmitteln durch das Reichsgesetz, betr. den Verkehr mit Nahrungsmitteln, Genußmitteln und Gebrauchsgegenständen vom 14. Mai 1879 geregelt.

Bei Fleischvergiftungen, die die Folgen einer strafbaren, fahrlässigen oder wissentlichen Handlung sind, kommt das Reichs-Strafgesetzbuch (R. St. G. § 367, 7 sowie § 10, 2 und § 12 und § 13 des Nahrungsmittelgesetzes) in Betracht.

Hauptsächlichste Literatur.

Uhlenhuth u. Hübener, Infektiöse Darmbakterien der Paratyphus- und Gärtner-Gruppe einschl. Immunität. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann, II. Aufl., Bd. III.

Dies., Über die Verbreitung der Bakterien der Paratyphus-B.- und Gärtner-Gruppe in der Außenwelt und ihre Beziehungen zur gastrointestinalen Form der Fleischvergiftungen. Med. Klinik 1908, Nr. 48.

Uhlenhuth, Zur Kenntnis der gastrointestinalen Fleischvergiftungen und der biologischen Eigenschaften ihrer Erreger. Leuthold-Gedenkschrift, Bd. I. Berlin 1906, A. Hirschwald.

Uhlenhuth, Hübener, Xylander u. Bohtz, Untersuchungen über das Wesen und die Bekämpfung der Schweinepest. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt, Bd. XXVII.

Dies., Weitere Untersuchungen über die Schweinepest mit besonderer Berücksichtigung der Hogcholera (Paratyphus B) Gruppe. Ebenda, Bd. XXIX.

Uhlenhuth, Haendel u. Gildemeister, Weitere Untersuchungen über Schweinepest. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. XLVII.

Uhlenhuth u. Haendel, Schweinepest und Schweineseuche. Kolle-Wassermann, Handb. d. path. Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. VI.

Weber u. Haendel, Paratyphus und paratyphusähnliche Bakterien mit besonderer Berücksichtigung ihrer Verbreitung in der Außenwelt und ihre Beziehungen zu Mensch und Tier. Berliner klin. Wochenschr. 1912, Nr. 47.

Rimpau, Der Paratyphus in der organisierten Typhusbekämpfung. Typhus-Denkschrift. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. XLI.

Hübener, Fleischvergiftungen und Paratyphusinfektionen, ihre Entstehung und Verhütung. Jena 1910, G. Fischer.

Lehmann, E., Zur Kenntnis des Paratyphus A. Zentralbl. f. Bakt., Bd. LXXVIII, Heft 2 u. Bd. LXXIX, Heft 3.

Stintzing, Paratyphus. Verhandl. d. Kongresses f. inn. Medizin in Warschau am 2. Mai 1916.

In diesen Arbeiten finden sich weitere Literaturangaben.

Ruhrbazillen.

Von

Professor Dr. **W. Kruse,** Geheimer Medizinalrat,
Leipzig.

Mit 1 Figur im Text.

Geschichte und Einteilung der Ruhrbazillen.

Die wissenschaftliche Erforschung der Ruhr (Dysenterie) hat ergeben, daß man bei dieser klinisch recht einheitlichen Erkrankung nach ihren Ursachen, anatomischen Grundlagen, Komplikationen und Vorkommen zunächst zwei Gruppen zu unterscheiden hat, die Amöben- und die Bazillendysenterie.

Die erstere, von der in einem besonderen Abschnitte dieses Buches die Rede ist, wird durch Amöben verursacht (Lösch, R. Koch, Kartulis, Councilman und Lafleur, Kruse und Pasquale, Schaudinn u. a.) und durch tiefe buchtige Geschwüre des Dickdarmes sowie durch die häufige Verbindung mit Leberabszessen gekennzeichnet; sie ist fast nur in heißen Ländern einheimisch und wird bei uns gewöhnlich nur in einzelnen Fällen eingeschleppt.

Umgekehrt ist die Bazillenruhr bei uns einheimisch, aber auch sonst in der ganzen Welt verbreitet und besteht in einer mehr oder weniger oberflächlichen nekrotisierenden (diphtherischen) Erkrankung der Dickdarmschleimhaut. Gesehen und gezüchtet wurden die Ruhrbazillen vielleicht schon von früheren Forschern, sicher von Shiga (1897) und Flexner (1899), richtig beschrieben erst 1900 von Kruse, der gleichzeitig feststellte, daß die Bazillenruhr in zwei Arten zerfällt, die „echte Dysenterie" und die „Pseudodysenterie". Die erstere ist die schwerere, meist in großen Epidemien auftretende Form und wird durch den Bac. dysenteriae (Shiga-Kruse) erzeugt; die Pseudodysenterie erscheint milder, oft unter dem Bilde einfacher Darmkatarrhe, beschränkt sich meist auf gewisse Bevölkerungsgruppen (Soldaten, Kinder, Irrenanstalten) und wird durch den Bac. pseudodysenteriae (Kruse) hervorgerufen.

Die Dysenteriebazillen bilden eine wohl charakterisierte beständige Art, die Pseudodysenteriebazillen zerfallen in eine Anzahl von Rassen, die man am besten mit den beigegebenen Buchstaben A, B, C usw. unterscheidet.

Wegen ihrer nahen Verwandtschaft besprechen wir beide Arten von Bazillen im folgenden gemeinsam.

In der Literatur kommen noch andere Arten von Ruhrbazillen vor, sie sind aber noch nicht sicher genug bekannt (s. u. Paradysenteriebazillen) oder sind mit Unrecht als Erreger betrachtet worden. In manchen Fällen verursachen Paratyphusbazillen, die gewöhnlich gastroenteritische oder typhusähnliche Erkrankungen bedingen, ruhrartige Erscheinungen.

Die sogenannte Kälberruhr hat mit der menschlichen Ruhr nichts zu tun, sie wird gewöhnlich durch Kolibakterien (s. u. S. 675), seltener durch Paratyphus-(Parakoli-)bakterien verursacht, die „rote Ruhr" der Rinder durch Kokzidien.

Bei Affen und anderen Tieren werden dysenterieartige Zustände auch durch Strongyluswürmer, die sich in die Darmwand einbohren, hervorgerufen.

Morphologie.

Die Ruhrbazillen sind plumpe, meist einzeln liegende Stäbchen, die zwar in ihren Größenverhältnissen schwanken, aber gewöhnlich kürzer und dicker als Typhusbazillen sind und sich von diesen auch durch das Fehlen einer Eigenbewegung sofort unterscheiden. Durch die ziemlich ausgesprochene Molekularbewegung der Ruhrbazillen darf man sich nicht täuschen lassen. Manche (länger fortgezüchtete) Kulturen zeigen schlankere Formen und selbst Wachstum in Fäden.

Die basischen Anilinfarben nehmen die Ruhrbazillen leicht an, einzelne Exemplare können sich aber schwächer oder ungleichmäßig färben. Bei dem Gramschen Verfahren entfärben sie sich. Die Geißelfärbung ist natürlich ebenso erfolglos.

Auf manchen weniger günstigen Nährböden werden auch andere Degenerationsformen gebildet. Sporen werden nicht entwickelt, auf Kartoffeln aber manchmal Polkörner wie bei den Typhusbazillen.

Verhalten in Nährböden.

Die Ruhrbazillen sind leicht zu züchten. Sie wachsen am schnellsten bei 37°, aber auch noch sehr gut bei Zimmertemperatur, nicht mehr unter 5° und über 45°. Sauerstoffzutritt beschleunigt ihr Wachstum, Sauerstoffmangel verhindert es aber nicht, so daß Stichkulturen an der Oberfläche eine Ausbreitung, längs dem Stich eine gleichmäßige Entwicklung zeigen.

Das Wachstum der Ruhrbazillen ist schnell, sehr ähnlich dem der Typhusbazillen, ein auffälliger Unterschied tritt aber oft dadurch sofort hervor, daß die Kulturen der ersteren einen spermaartigen Geruch zu entwickeln pflegen.

Die Kolonien auf den Gelatineoberflächen ähneln, wenn der Nährboden richtig zusammengesetzt ist, zarten Weinblättern, so daß sie auf Pinselplatten von Ruhrentleerungen leicht zwischen denen der Kolibazillen herauszufinden sind. Gewöhnlich benutzt man jetzt zu ihrer Isolierung dieselben gefärbten Nährböden wie zum Nachweis der Typhus- und Paratyphusbazillen (Conradi-Drigalski bzw. Endo-Agar), auf denen sie wie diese Krankheitserreger durch ihre etwas kleineren, durchsichtigen blauen bzw. ungefärbten Kolonien auffallen.

Die Strichkulturen auf Agaroberflächen haben ähnliche Eigenschaften, sie lassen sich wie alle Kulturen von festen Nährböden leicht aufschwemmen; auf Kartoffelscheiben, die man nebeneinander mit

Typhus-, Dysenterie- und Pseudodysenteriebazillen besät, treten kleine aber deutliche Unterschiede zwischen diesen hervor, doch wachsen die Dysenteriebazillen ausnahmsweise auch in fast unsichtbaren Überzügen wie die Typhusbazillen.

Zwischen Dysenterie- und Pseudodysenteriebazillen bestehen sonst keine verwertbare Unterschiede auf den gewöhnlichen Nährböden, nur bräunen sich alte Gelatinekulturen von Dysenteriebazillen häufig von der Oberfläche aus, die der Pseudodysenteriebazillen nicht. Manche Stämme der letzteren wachsen auch etwas üppiger.

In Nährböden, die Traubenzucker enthalten (z. B. Stichkulturen in Nähragar + 2% Tr.), erzeugen die Ruhrbazillen zwar reichlich Säure, aber kein Gas (genau wie die Typhusbazillen, ungleich den Paratyphus- und Kolibazillen).

Auch in den Nährböden mit anderen Kohlehydraten oder Mannit fehlt die Gasbildung regelmäßig, selbst da, wo eine Säuerung eintritt. Bakterien, die Gas entwickeln, sind also keine Ruhrbazillen.

Daß Ausnahmen von dieser Regel vorkommen, wird allerdings durch einige neue Beobachtungen nahegelegt. Es scheint fast so, als ob eine Umwandlung (sogenannte Mutation?) von Pseudodysenteriebazillen in gasbildende (und milchkoagulierende), also koliähnliche Bazillen und ihre Rückverwandlung in Pseudobazillen nicht unmöglich wäre. Man könnte solche gasbildende Ruhrbazillen, vorausgesetzt, daß sich ihr Vorkommen bestätigt, zum Unterschied von Dysenterie-, Pseudodysenterie- und Kolibazillen als Paradysenteriebazillen bezeichnen. Nur Verwirrung stiftet es, wenn, wie es mehrfach geschehen ist, dieser letztere Name auf die Pseudodysenteriebazillen selbst angewandt wird. Nicht zu verwechseln mit solchen sind Kolibazillen, die nur vorübergehend ihr Gärvermögen eingebüßt haben.

In Nährböden mit Milchzucker bilden die Ruhrbazillen gewöhnlich keine Säure, so daß sie Milch und Milchzucker-Nutroselösung (Barsiekow) nicht zur Gerinnung bringen, auf Lakmusmilchzuckerplatten (Conradi-Drigalski) blau, auf Endo-Agar ungefärbt wachsen. Nur die ziemlich seltene Rasse E der Pseudodysenteriebazillen (Milchzuckerrasse) vermag auch den Milchzucker allmählich zu zersetzen und dadurch Milch in 1—2 Wochen teilweise zu koagulieren.

Zu Malz- und Rohrzuckernährböden verhalten sich die Ruhrbazillen sehr verschieden. Man hat versucht, eine Einteilung der Pseudodysenteriebazillen darauf zu gründen, aber ohne Erfolg, da z. B. ein und derselbe Stamm Ruhrbazillen Malzzucker bald säuert, bald nicht säuert und in der gleichen Epidemie die eine Kultur säuert, die andere nicht. Eine Scheidung der Pseudodysenteriebazillen läßt sich, wie wir weiter unten sehen werden, in einwandfreier Weise nur unter Benutzung der Agglutinationsverhältnisse durchführen (s. unten).

Wichtiger ist dagegen das Verhalten der Ruhrbazillen zu Mannit, weil es allermeist die Unterscheidung der Dysenterie- von den Pseudodysenteriebazillen gestattet. Die Dysenteriebazillen lassen Lakmus-Mannitbouillon und Strichkulturen auf Lakmus-Mannit-Agar*) (1—2%) in ihrer Farbe unverändert, die Pseudodysenterie-

*) Gelegentlich kommt es vor, daß der Nährboden etwas reichlicher Fleischzucker enthält und daher auch durch die echten Dysenteriebazillen gerötet wird. Vor dieser Fehlerquelle muß man sich durch Kontrollen schützen. Der obere Teil des Schrägagars wird öfter auch von Pseudodysenteriebazillen gebläut (Ammoniakbildung, s. unten).

bazillen — mit Ausnahme der seltenen Rassen I und J — röten sie nach 1—2 Tagen, indem sie Säure (kein Gas) bilden. Ebenso wird Lakmus-Mannit-Nutroselösung (Barsiekow) nur durch die Pseudodysenteriebazillen gerötet und koaguliert. Die Pseudodysenteriebazillen verhalten sich also auf diesen Nährböden wie die Typhusbazillen, die Dysenteriebazillen anders.

Eiweiß bzw. Peptone vermögen die Ruhrbazillen unter Ammoniakbildung zu zersetzen, nicht aber festes Eiweiß oder Gelatine zu verflüssigen. Indol wird von den Dysenteriebazillen niemals, von den Pseudodysenteriebazillen meist, aber in sehr wechselnder Menge gebildet. Lackmusfarbstoff wird durch viele Pseudodysenteriebazillen, auch oberflächlich, kräftig entfärbt (reduziert), Neutralrotagar (Rothberger) nicht verändert.

Widerstandsfähigkeit.

Weil sie keine Sporen bilden, widerstehen die Ruhrbazillen allen äußeren Einflüssen nicht sehr kräftig. In vollständig trockenem Zustande gehen sie schnell zugrunde, in sterilem Wasser bleiben sie allenfalls einige Wochen leben, sterben aber in nichtsterilem Wasser wie auf allen anderen Substraten, z. B. in Darmentleerungen unter dem Wettbewerb saprophytischer Keime bald ab. Belichtung bedingt hier wie überall den Tod. Ist die Eintrocknung nicht vollständig, z. B. auf Kleidungsstücken u. dgl., so können die Ruhrbazillen dagegen monatelang leben bleiben. Alle Antiseptika töten sie ebenso schnell wie Typhusbazillen, Erhitzung auf 100° sofort, auf 55—60° in spätestens einer Stunde, wenn die Aufschwemmung der Bazillen nicht allzu dicht ist. Pseudodysenteriebazillen scheinen etwas widerstandsfähiger zu sein als Dysenteriebazillen.

Eingangspforte. — Disposition.

Wie bei Cholera und Typhus kommt bei der Ruhr ausschließlich die Ansteckung durch den Mund bzw. Darm in Frage. Die Anlage zu erkranken scheint bei der Dysenterie am weitesten verbreitet zu sein. So befällt die Seuche häufig ein Familienmitglied, ein Haus nach dem anderen, in einzelnen Straßen Haus für Haus. Der Einfluß von individuellen, zeitlichen und örtlichen Schwankungen der Disposition ist nicht zu verkennen (s. unter Epidemiologie). Das Alter hat eine wesentliche Bedeutung nur insofern, als die Ansteckungsgelegenheiten für Kinder gewöhnlich reichlicher gegeben sind als für Erwachsene, und als die Gefahr, an Ruhrerkrankung zu sterben (Letalität) bei Kleinkindern und alten Leuten sehr groß (50%), in der Blütezeit des Lebens, wenn nicht die Heilungsaussichten, wie im Kriege, besonders ungünstig sind, recht gering (2—4%) ist. Die durchschnittliche Letalität beträgt 10%.

Die Pseudodysenterie ist bei weitem nicht so mörderisch und scheint auch nur unter besonderen Verhältnissen, z. B. in Irrenanstalten, in denen sie sich mit großer Hartnäckigkeit einnistet, sowie bei Kindern, bei denen sie eine als Enteritis follicularis bezeichnete, verhältnismäßig harmlose Erkrankung verursacht, oder beim Militär einen genügenden Nährboden zu finden. Bei diesem ist sie allerdings, wie der große Krieg gezeigt hat, eine der gewöhnlichsten Krankheiten.

Inkubation. — Krankheitsbild.

Die Inkubation pflegt bei der Ruhr 3—8 Tage zu betragen. Die Haupterscheinungen bestehen in Bauchschmerzen, Tenesmus und häufigen (bis 60, ja 100!) Entleerungen eines mehr oder weniger schleimig-eitrig-blutigen Stuhles, während Fieber unbeständig und Verwicklungen ziemlich selten sind. Die Dysenterie dauert, nach den Erfahrungen im Kriege 1870/71 zu urteilen, durchschnittlich 40 Tage, führt regelmäßig zu starker Abnahme des Körpergewichts und der Kräfte und tötet in schwersten Fällen meist durch Erschöpfung. Chronische Ruhrfälle sind nicht allzu selten, ebenso Rezidive, die manchmal noch nach Jahren auftreten. Bei der Pseudodysenterie pflegen die Erscheinungen viel leichter zu sein und kommen auch gewöhnliche Katarrhe öfter vor.

Pathologische Anatomie.

Gewöhnlich beobachtet man bei der Autopsie der an Ruhr Verstorbenen eine mehr oder weniger ausgebreitete Diphtherie des Dickdarmes und unteren Teiles des Dünndarmes, in den leichteren Fällen mehr kleienförmige Beläge, in den schwereren größere Nekrosen. Durch Abstoßung der diphtherischen Stellen entstehen Geschwüre, die meist flach sind, im Gegensatz zur Amöbendysenterie. Die dazwischenliegende Schleimhaut ist durch hämorrhagische Entzündung geschwollen. In manchen Fällen fehlen diphtherische Veränderungen und Geschwüre und die Schwellung ist das Hauptsymptom.

Die Ruhrbazillen findet man der Hauptsache nach in und auf der erkrankten Schleimhaut, doch wird ihr Nachweis in der Leiche dadurch erschwert bzw. öfters unmöglich gemacht, daß die eigentlichen Krankheitserreger durch die Überwucherung anderer Bakterien (Kolibazillen, Streptokokken, Proteus u. dgl.) nach dem Tode oder schon in den letzten Stadien der Krankheit verdrängt werden. Über die Schleimhaut hinaus dringen die Ruhrbazillen nicht immer und nur in kleiner Anzahl in den Körper ein, am ehesten — wohl durch einfache Resorption — in die Mesenterialdrüsen. Metastasen von Ruhrbazillen, so z. B. eine solche in den Fötus, sind nur ganz ausnahmsweise beschrieben worden. Die nicht so seltenen Gelenk-, Urethra- und Augenentzündungen werden anscheinend von sekundären Infektionserregern (z. B. Kolibazillen) hervorgerufen, ebenso die Leberabszesse, die sich abgesehen von ihrer großen Seltenheit, durch ihre Kleinheit und größere Anzahl von den mächtigen, aber vereinzelten Leberabszessen bei der Amöbendysenterie unterscheiden.

Fundstätten. — Nachweis.

Leichter als nach dem Tode lassen sich die Ruhrbazillen während der Krankheit nachweisen und zwar um so leichter, je frischer die Erkrankung ist. Fast ausschließlich*) kommen dafür die Darmentleerungen in Betracht. In frischen Fällen sieht man häufig innerhalb und außerhalb der Eiterkörperchen plumpe Stäbchen vom Typus der Ruhrbazillen ohne jede andere Beimischung. Natürlich ist aber nur die Kultur entscheidend. Unter günstigen Bedingungen bekommt man

*) Über die neuerdings von Hilgers im Urin bei Zystopyelitis gemachten Befunde von Pseudodysenteriebazillen s. unten. Blutbefunde sind selten.

auch auf den Platten geradezu Reinkulturen zu Gesicht. Dann bedarf es natürlich besonderer Nährböden nicht; in der Regel benutzt man aber solche mit Vorteil, die Milchzucker enthalten. Besser als der eigentliche Conradi-Drigalski-Agar (mit Nutrose und Kristallviolett) hat sich bewährt der ältere Würtzsche Agar, der einfach aus Nähragar durch Zufügen von Lakmustinktur und Milchzucker (1—2%) bereitet wird. Ob man den einen oder anderen Nährboden benutzt, die Hauptsache ist, daß man das Material zur Aussaat aus den schleimig-eitrig-blutigen Stellen*) der Entleerungen entnimmt und es oberflächlich — auf Gelatine mittels Platinpinsels — unter genügender Verdünnung ausstreicht. Die charakteristischen Kolonien (s. oben) verimpft man (spurweise!) in hängende Tropfen von verdünntem Ruhrimmunserum (s. unten Serodiagnostik) und legt gleichzeitig Reinkulturen in Bouillon, Gelatine, Milch, Lakmus-Mannitbouillon oder -agar und Stichkulturen in Traubenzuckeragar, mindestens aber die letzteren an. Verschiedene Fälle sind da zu unterscheiden.

1. Tritt in echtem Dysenterieserum (z. B. 1:500—1000) Agglutination ein, und erweisen sich in einem Kontrollpräparat die Bazillen als unbewegliche, nicht agglutinierte Kurzstäbchen, so ist die Diagnose „echte Dysenterie" schon sehr wahrscheinlich und wird in den folgenden Tagen durch das gleichmäßige Wachsen und Ausbleiben der Gasbildung im Zuckeragarstich, fehlende Rötung des Mannitbodens, der Milchgerinnung sowie durch die Wiederholung der Agglutination mittels der Bouillonkultur und schließlich durch den Tierversuch (s. unten) regelmäßig bestätigt werden. Hat man kein Dysenterieserum zur Verfügung, so genügen allenfalls schon Kulturproben und mikroskopische Untersuchung zur Feststellung der „echten Dysenterie" bzw. wenn der Mannitboden gerötet wird, der „Pseudodysenterie". Nur erfordert dann eben die Diagnose 1—2 Tage.

2. Bleibt bei der Prüfung der verdächtigen Kolonien aus der Platte im Dysenterieserum jede Agglutination aus, und hat man kein Pseudodysenterieserum, so entscheiden auch die Kulturen in den folgenden Tagen darüber, ob man es mit Pseudodysenterie zu tun hat.

Das ist gewöhnlich der Fall, wenn die Kulturen in Traubenzucker, Milch und Mannit entsprechend ausfallen. Immerhin gibt es Kolibazillen, die in den ersten Generationen nach der Isolierung von den Platten weder Milch- noch Traubenzucker angreifen. Die Wiederholung der Traubenzuckerkulturen zeigt dann aber zunächst spärliche, weiterhin reichliche Gasbildung. Eine andere Irrtumsquelle stellt Befunde des Bac. faecalis alcaligenes dar. Diese wachsen auf den Platten ähnlich und bilden kein Gas. Doch schützt vor Verwechselung außer der oft vorhandenen Beweglichkeit das Ausbleiben des Wachstums in der Tiefe des Zuckeragarstiches und die Alkalibildung in Lakmusmolke oder -Milch.

3. Steht außer dem Dysenterieserum auch noch das eine oder andere Pseudodysenterieserum zur Verfügung, so kann dadurch die Feststellung der Pseudodysenterie beschleunigt, d. h. unmittelbar von der Platte geleistet werden. Doch läßt sich die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Pseudodysenterierasse (A, B, C usw., s. oben) erst durch gründliche Prüfung der von den Platten gewonnenen Reinkulturen bewerkstelligen (s. unten Serumdiagnose).

*) Auch bei sogenannten Ruhrbazillenträgern (s. unten) findet man häufig bei sorgfältigem Nachsehen (Auswaschen) in den festen Entleerungen noch Schleimbeimengungen, in denen man dann am meisten Aussicht hat, die Bazillen zu entdecken.

Fehler sind auch hier bei oberflächlichen Untersuchungen dadurch möglich, daß man sich auf die Ergebnisse der Agglutination zu sehr verläßt und die übrigen Merkmale festzustellen vernachlässigt. So sind mehrfach Kolibazillen aus Ruhrentleerungen gezüchtet worden, die mit Ruhrserum hochagglutinierten und zum Teil diese Eigenschaft festhielten. Diese „Paragglutination" läßt sich künstlich dadurch hervorrufen, daß man Kolibazillen in Nährbüden mit Zusatz von abgetöteten Ruhrbazillen züchtet. Natürlich darf man niemals außer acht lassen, daß manche Bakterien von selbst in Kochsalzlösung oder Tierserum agglutinieren (Kontrollversuche!).

Durch längere Dauer der Erkrankung, ferner durch Stehenlassen der Fäzes und den bei Versendungen auftretenden Zeitverlust werden die Aussichten, in Entleerungen Ruhrbazillen nachzuweisen, erheblich verringert. Die Untersuchung ist also möglichst zu beschleunigen.

Zur Unterstützung der Diagnose dient die Prüfung des Krankenblutes auf Agglutination (s. unten Serumdiagnose).

Ausscheidung.

Außer durch die Darmentleerungen werden Ruhrbazillen im allgemeinen nicht aus dem kranken Körper ausgeschieden und lassen sich auch nur ausnahmsweise durch die Blutkultur gewinnen. Doch scheinen Pseudodysenteriebazillen gar nicht so selten im Urin bei Zystopyelitis vorzukommen und zwar ohne nachweisbare Darmerkrankung (Hilgers). Wahrscheinlich ist aber, daß in solchen Fällen eine Darminfektion vorhergegangen ist (vgl. die Zystitis durch Kolibazillen).

Tier- und Menschenversuche.

Sehr zahlreiche Versuche durch Verfütterung von Ruhrbazillen, selbst in größten Mengen und bei den verschiedensten Tieren einschließlich Affen, Ruhr zu erzeugen, sind regelmäßig ohne Erfolg geblieben. Auch nach Vorbereitung des Tieres durch Alkalisierung des Magens und Einspritzung von Opiumtinktur oder nach Einführung der Kulturen in den Darm selbst, waren die Ergebnisse kaum besser, wenn auch in Ausnahmefällen über die Entstehung einer ruhrartigen Erkrankung berichtet wird. Offenbar sind unsere Versuchstiere nicht geeignet, an unserer Bazillenruhr zu erkranken, was auch mit der Tatsache übereinstimmt, daß freiwillige Erkrankungen von Tieren in Epidemiezeiten nicht beobachtet worden sind.

Bei Affen, die im Laboratorium gehalten werden, beobachteten wir und andere allerdings nicht ganz selten ruhrartige Zustände und züchteten aus ihnen Pseudodysenteriebazillen. Stets fanden wir aber dabei auch Wurmknoten und -geschwüre im Darm, so daß es uns zweifelhaft bleibt, ob nicht die letzteren die wesentliche Ursache der Erkrankungen sind, zumal Fütterungsversuche mit den Bazillen erfolglos waren.

Auf der anderen Seite lassen Erfahrungen über Laboratoriumsinfektion keinen Zweifel daran, daß der Mensch auch für Reinkulturen empfänglich ist. In einem Fall zog sich eine etwas ungläubige Zuhörerin des Verfassers dadurch, daß sie eine Spur Bouillonkultur von Dysenteriebazillen auf die Zunge brachte und verschluckte, binnen 5 Tagen eine schwere Ruhr zu, bei der die Bazillen natürlich wiedergefunden und die charakteristischen Veränderungen des Blutserums (s. unten) beobachtet wurden.

Während die Ruhrbazillen im Darm der Versuchstiere nachweislich ohne vorherige Vermehrung und ohne Schaden für das Tier zu-

grunde gehen, können sie im Gewebe mancher Tiere, z. B. in der Bauchhöhle von Meerschweinchen, zum Wachstum gelangen und die Tiere durch eine echte Infektion, die freilich von der menschlichen Ruhr völlig verschieden ist und vielmehr mit den entsprechenden Infektionen durch Cholera-, Typhus- oder Kolibazillen die größte Ähnlichkeit hat, töten.

Der Tod pflegt binnen 24 Stunden unter starkem Temperaturabfall einzutreten. Die Bazillen finden sich dabei massenhaft in dem reichlichen Peritonealexsudat, während Blut und Organe nur wenig Keime enthalten. Zum Erfolge sind je nach der Virulenz der Kultur eine bis mehrere Ösen Agarkultur nötig. Bei kleineren Gaben kommen die Tiere meist davon, soweit sie nicht — unter schnellem Verschwinden der Bazillen — noch nach Tagen und Wochen marantisch zugrunde gehen.

Vorübergehende oder bis zum Tode dauernde Vermehrung der Bazillen bewirken auch sehr viel kleinere Infektionsgaben, wenn man gleichzeitig mit den lebenden Bazillen keimfreie Extrakte derselben (von mir Aggressine genannt) in die Bauchhöhle einspritzt.

In den Geweben von größeren Tieren, wie Kaninchen, Hunden, Schafen, Ziegen, Pferden, Eseln und Affen kommen die Ruhrbazillen, selbst in größten Mengen einverleibt, kaum zu irgendeiner Entwicklung, sondern sterben schnell ab. Dagegen sind alle Tiere für die Giftstoffe der Ruhrbazillen mehr oder weniger empfänglich. Diese Gifte sind durchaus nicht einheitlich und wirken auch ungleich, je nach der Tierart und der Körperstelle, die mit ihnen in Berührung kommen.

Besonders gut charakterisiert ist ein hitzeempfindliches, d. h. durch Temperaturen von 70—80° geschädigtes und durch Siedehitze vernichtetes Gift, das nur die Dysenteriebazillen regelmäßig, die Pseudodysenteriebazillen*) ausnahmsweise bilden. Man kann es das „Kaninchengift" der Dysenteriebazillen nennen, weil es auf diese Tiere besonders kräftig und eigentümlich wirkt, sie nämlich in kleinen Gaben (bis zu Bruchteilen eines Milligramms intravenös) unter allgemeinen Lähmungen binnen einigen Tagen tötet.

In einem kleineren Teil der Fälle beobachtet man dabei auch eine heftige hämorrhagische Entzündung des Blind- und Dickdarmes der Kaninchen, die an Ruhr erinnert. Die Lähmungen erklären sich durch eine Art Myelitis. Das Gift kommt zur Wirkung, ob man die lebenden oder durch 60—70° abgetöteten Bazillen, junge oder alte Kulturen verwendet. Es läßt sich zum größten Teil aus den frischen Bazillen in Agarkultur durch Aufschwemmen in physiologischer Kochsalzlösung und Erhitzen bei 60—65° in Lösung bringen, wird aber in löslichem Zustand auch gewonnen durch längeres Ausschütteln der Bazillen bei niederen Temperaturen oder durch Filtrieren alter Bouillonkulturen. Nach dieser Bildungs- und Darstellungsweise verdient es ebenso sehr den Namen eines Endotoxins (Leibesgiftes) als eines Ektotoxins oder Toxins in engerem Sinne (Sekretgiftes), im übrigen verhält es sich wie andere echte Toxine, weil es hitzeempfindlich ist und vor allem, weil es Antitoxine zu bilden vermag. Man erhält diese in sehr wirksamer Form im Blutserum von größeren Tieren (namentlich Pferden und Eseln), wenn man diese zuerst mit kleinen, dann mit größeren Gaben des Kaninchengiftes bzw. der Bazillen behandelt.

Die Wirkung des Kaninchengiftes ist am kräftigsten, wenn es ins Blut eingeführt wird, von der Unterhaut aus erhält man sehr unbeständige Ergebnisse. Andere Tiere, z. B. Meerschweinchen, scheinen für dieses Gift unempfänglich zu sein. Affen sind empfänglicher, aber fast nur von der Blutbahn aus.

Wie sich Menschen zu dem Kaninchengift der Dysenteriebazillen verhalten, ist noch strittig. Von vornherein ist es wenig wahrscheinlich, daß das Toxin große Bedeutung hat, denn erstens kommen Lähmungserscheinungen, die beim Kaninchen das Bild bestimmen, bei der Ruhr des Menschen nur ausnahmsweise vor, und zweitens

*) Daher werden diese von manchen Bakteriologen auch „giftarme Dysenteriebazillen" genannt.

kommt doch bei der Pseudodysenterie, die klinisch und anatomisch, namentlich in den schwereren Fällen von der echten Dysenterie gar nicht zu unterscheiden ist, das Kaninchengift nicht in Betracht, weil die Pseudodysenteriebazillen es nicht bilden. Wenn auf der anderen Seite behauptet wird, die heilende Wirkung des Dysenterieserums (s. unten) beweise die Bedeutung des Toxins für den Menschen, weil sie auf seinem Antitoxingehalt beruhe, so ist das nicht überzeugend, denn außer den Antitoxinen enthält das Heilserum auch noch viele andere wirksame Stoffe (s. unten).

Wichtiger als das Kaninchengift, das „Toxin“ der Dysenteriebazillen erscheinen für die Ruhr das oder die „Endotoxine“, die allen Ruhrbazillen eigentümlich sind. Es sind das Stoffe, die durch Erhitzen bzw. Kochen nur verhältnismäßig wenig geschädigt und aus den Bazillen nur unvollkommen ausgezogen werden, auf alle Versuchstiere mehr oder weniger wirken, aber nicht in so charakteristischer Weise wie das Kaninchengift, sondern ähnlich wie die Leibesgifte vieler anderer Bakterien (Cholera usw.). Die Meerschweinchen erkranken und sterben, wenn man ihnen große Gaben abgetöteter Ruhrbazillen oder von Bazillenextrakten in die Bauchhöhle einspritzt, ungefähr ebenso wie an der tödlichen Infektion mit lebenden Bazillen, d. h. der Kollaps steht neben der örtlichen Exsudation an erster Stelle. Bei kleineren Gaben, von irgendeiner Stelle des Körpers aus, erfolgt außer örtlicher Entzündung bloß Abmagerung und oft nach einigen Tagen oder Wochen der Tod an Erschöpfung. Der Verlauf der menschlichen Ruhr spricht dafür, daß auch für sie die Endotoxinwirkung maßgebend ist. Die entzündlichen Erscheinungen an Ort und Stelle und der Marasmus stehen hier ebenfalls im Vordergrund.

Nach intravenöser Einverleibung einiger Milligramm lebender oder toter Ruhrbazillen erkranken die Meerschweinchen unter dem Bild der anaphylaktischen Vergiftung, d. h. sie bekommen fast unmittelbar nachher allgemein Krämpfe, vertiefte und verlangsamte Atmung, Temperaturabfall, und sterben oft binnen wenigen Minuten oder Stunden mit stark geblähter Lunge. Nach einer weit verbreiteten Annahme wäre das auch eine Endotoxinwirkung. Doch geht diese Wirkung den Bazillenextrakten ab (Seitz). Hunde erkranken nach intravenöser Einspritzung von Ruhrbazillen oder ihren Extrakten an den für die putride Intoxikation oder Sepsinvergiftung (Bergmann-Schmiedeberg) bekannten Erscheinungen, unter denen die hämorrhagische Entzündung der Darmschleimhaut, die hauptsächlich den oberen und unteren Teil des Darmes befällt, die auffallendste ist. Manchmal entsteht ein ruhrartiger Zustand. Dieser ist aber nicht spezifisch für Ruhrbazillen; denn auch viele andere Bakterien, z. B. Cholera und Typhus, rufen das gleiche Bild hervor (Kruse und Selter).

Serumdiagnostik mit Hilfe der Agglutination.

Die Serumdiagnostik spielt auch bei der Ruhr eine große Rolle. Doch hat sich bisher bloß die Prüfung auf Agglutination gut bewährt. In erster Linie gilt das für die Diagnose der echten Dysenterie am Lebenden und für die Differentialdiagnose der verschiedenen Arten und Rassen der Ruhrbazillen.

Zahlreiche Erfahrungen beweisen, daß bei der durch echte Dysenteriebazillen verursachten Ruhr oft schon vom Ende der ersten Krankheitswoche an und später fast regelmäßig Agglutination im Blute nachweisbar ist. Entscheidend ist für die Diagnose, daß die Dysenteriebazillen durch das Krankenserum mindestens in 50facher Verdünnung binnen 2 Stunden agglutiniert werden. Viele Wochen nach Überstehen der Krankheit bleibt die Reaktion öfters gut nachweisbar. Durch das Serum

von Pseudodysenterie- oder anderen Kranken werden die Dysenteriebazillen nicht beeinflußt.

Leider ist die Agglutination für die Erkennung einer Pseudodysenterie am Lebenden lange nicht so brauchbar. Das liegt daran, daß ihre Erreger öfters auch in normalem Serum — und ebenso im echten Dysenterieserum — ziemlich hoch agglutiniert werden. Überhaupt nicht agglutinierbar ist die Rasse I.

Am ehesten gelingt noch die Probe bei der Pseudodysenterie D, weil die Bazillen dieser Rasse nicht so leicht vom Normalserum beeinflußt werden. Da aber die Pseudobazillen A und H in dem Krankenserum D oft ebenso stark agglutiniert werden wie die Bazillen D selbst, so muß die Differentialdiagnose zwischen beiden durch Absättigung gestellt werden (Castellanische Probe s. unten). Die Bazillen D beseitigen die Agglutinine für A und H, die von A und H nicht die Agglutinine für D. Zur Feststellung der Pseudodysenterie A und H ist dies Verfahren leider meist nicht anwendbar.

Handelt es sich um eine größere Reihe von Pseudodysenteriefällen, so bekommt der Ausfall der Agglutinationsprüfung mehr Bedeutung durch die größere Beständigkeit der Ergebnisse, aber in solchen Fällen wird auch die Reinzüchtung der Bazillen die Agglutinationsprobe entbehrlich machen.

Rassen der Pseudodysenterie.

Um so bedeutsamer ist die Agglutination in künstlich hergestelltem Serum für die Unterscheidung der Pseudodysenteriebazillen untereinander bzw. von den Dysenteriebazillen.

Was zunächst die letztere anlangt, so ist sie ja zwar durch die Mannitprobe und den Kaninchenversuch ziemlich gewährleistet. Allein auch als man diese noch nicht kannte, ließen sich die Dysenterie- von den Pseudodysenteriebazillen dadurch mit Leichtigkeit trennen, daß beide Arten sich gegenseitig in ihrem spezifischen Serum gar nicht oder nicht wesentlich beeinflußten.

Zur Prüfung eignet sich das Serum von Ruhrkranken oder Rekonvaleszenten, schon weil man es nicht immer in genügenden Mengen zur Verfügung hat, weniger als das von Tieren. Kaninchen geben, wenn man ihnen einige Male auf 60° erhitzte Aufschwemmungen von Pseudodysenteriebazillen (zuerst $^1/_{20}$, später $^1/_{10}$ und $^2/_{10}$ Agarkultur) in eine Ohrvene einspritzt, Blutseren, die noch in 1000—10000facher Verdünnung agglutinieren. Mit Dysenteriebazillen sind diese Tiere nur, wenn man mit sehr kleinen Gaben oder stärker erhitzten Bazillen beginnt, zu immunisieren. Von größeren Tieren, namentlich Pferden oder Eseln, ist, wenn man mit $^1/_{10}$ Kultur subkutan beginnt, allmählich mit der Gabe steigt und schließlich zur intravenösen Einverleibung übergeht, auch ein hoch agglutinierendes Serum für Dysenteriebazillen zu gewinnen. Die Seren halten sich, mit etwas Karbolsäure versetzt, meist viele Jahre lang.

Viel wichtiger, ja geradezu unumgänglich ist die Agglutinationsprüfung zur Identifizierung bzw. Unterscheidung der Pseudodysenteriebazillen voneinander; denn, wie oben hervorgehoben, ist die von manchen Seiten vorgeschlagene Verwendung der Malz- und Rohrzuckernährböden (Typus „Y", „Flexner", „Strong") dazu ganz unbrauchbar. Höchstens gestattet die Milchzucker- bzw. Milchprobe, wie wir früher sahen, eine besondere Rasse, die Pseudodysenterie E, zu kennzeichnen.

Diese „Milchzuckerrasse" der Pseudodysenterie, die an zahlreichen Stellen Deutschlands, Asiens und Amerikas gefunden worden ist, wird außerdem durch ihr Verhalten bei der Agglutination (s. unten) sowie durch das eigentümliche, bei ihr beobachtete Wachstum in flüssigen Nährböden (leichte Trübung, starken Bodensatz, freiwillige Agglutination) und das Fehlen des Indols charakterisiert. Meist handelte es sich bei dieser Rasse bisher um sporadische Fälle, gelegentlich aber auch um eine kleine Epidemie. Jüngst wurde mir ein Stamm von Castellani (Ceylon) geschickt.

Während Dysenteriebazillen und Pseudodysenteriebazillen bei der Agglutination gewöhnlich wenig Verwandtschaft miteinander zeigen, ist das meist in erheblichem Grade der Fall, wenn man Pseudodysenteriebazillen verschiedenen Ursprungs miteinander vergleicht. Das Serum der Rasse A beeinflußt auch die Bazillen der Rasse D, H usw. in mehr oder weniger hohem Maße, manchmal sogar ebenso stark wie die Bazillen A und umgekehrt. Trotzdem sind unzweifelhafte Rassenunterschiede dabei festzustellen, und diese treten noch deutlicher hervor, wenn man mit Hilfe des Castellanischen Versuchs das Absättigungsvermögen der Bazillen für die Agglutinine berücksichtigt.

Es zeigt sich nämlich,

1. daß zwar in allen Fällen die Bazillen einer und derselben Rasse X die Agglutinine der mit ihnen hergestellten „homologen" Seren X vollständig absättigt (bindet), so daß das abgesättigte Serum weder die Bazillen derselben Rasse X, noch die anderer Rassen, z. B. Z, mehr agglutiniert;
2. daß dagegen die Bazillen der Rasse X nicht oder nur in bestimmten Fällen die Agglutinine der Rasse Z absättigen, d. h. daß sie das Z-Serum zwar für X, aber nicht für Z unwirksam machen, und zwar selbst dann, wenn die Bazillen X in dem Serum Z ebenso hoch agglutiniert werden wie die Bazillen Z.

Folgendes Beispiel beleuchtet am besten die Bedeutung und Ausführung der Absättigungsprobe (den sogenannten Castellanischen Versuch): Agglutiniert z. B. das Serum X die Bazillen X bei der Verdünnung 1:2000—5000, die Bazillen Z bei 1:1000—2000 und das Serum Z die Bazillen Z bei 1000—5000, die Bazillen X bei 500—2000, so könnte man zunächst noch in Zweifel bleiben über die Verschiedenheit von X und Z und prüft deshalb die Bazillen X und Z noch auf ihr Absättigungsvermögen.

Zu dem Zwecke trägt man

1. die sämtlichen Bazillenstämme X und Z in je eine Probe X-Serum ein — eine Agarkultur auf 10 Tropfen 100fach verdünntes Serum —, läßt bei 37° eine halbe Stunde stehen, zentrifugiert ab und prüft dann je eine Öse dieser abgesättigten Seren mit einer Öse Bouillonkultur des zur Herstellung des X-Serums benutzten X-Stammes mikroskopisch auf Agglutination. Im allgemeinen werden die mit X-Stämmen abgesättigten Serumproben keine Agglutination mehr geben, die mit Z-Stämmen abgesättigten annähernd ebenso starke Agglutination wie in einer nicht abgesättigten Kontrollprobe. Denselben Versuch wiederholt man
2. in ganz derselben Weise mit Verdünnungen eines Z-Serums, das man natürlich mit einem homologen Z-Stamm auf den Erfolg der Absättigung prüft. Hier werden umgekehrt die Z-Stämme nicht mehr, die X-Stämme wie vorher agglutiniert werden. So ist durch die Castellanische Probe erwiesen, daß die sicher außerordentlich nahe verwandten X- und Z-Rassen doch verschieden sind.

Auf die beschriebene Weise ist man in der Lage, bei der Pseudodysenterie eine ganze Reihe von Rassen voneinander zu trennen.

Die am häufigsten vorkommenden und daher wichtigsten oder „Hauptrassen" sind die Pseudodysenterie A, D, E und H, nur in einzelnen Stämmen bisher bekannt geworden die „Nebenrassen" B, C, F usw., in einzelnen Epidemien die Rassen I und J.

Daß die Unterscheidung der Hauptrassen nicht auf nebensächlichen und unbeständigen Merkmalen aufgebaut ist, wird, abgesehen von den Laboratoriumserfahrungen, die für ihre Beständigkeit sprechen, dadurch bewiesen, daß gut studierte Epidemien von Pseudodysenterie als Befund nur die eine oder andere Hauptrasse ergeben haben.

Variabilität der Pseudodysenteriebazillen.

Bei den Nebenrassen steht diese epidemiologische Selbständigkeit noch nicht genügend fest, im Gegenteil sind sie zum Teil aus Fällen isoliert worden, die epidemiologisch zu einer Hauptrasse gehörten. Man könnte natürlich daran denken, daß es sich in diesen Fällen um eine fremde Ansteckungsquelle gehandelt hätte, jedoch ist auch die Möglichkeit ins Auge zu fassen, daß die Nebenrassen nur Varietäten sind, die gelegentlich aus den Hauptrassen, z. B. durch „Mutation" hervorgehen. Einzelne Laboratoriumsbeobachtungen können vielleicht in diesem Sinne gedeutet werden. Dafür, daß Hauptrassen ineinander übergehen können, haben wir bisher keine Anhaltspunkte und auch nur sehr wenige für Übergänge **zwischen Pseudodysenterie- und Dysenteriebazillen.**

Die etwaigen genetischen Beziehungen zwischen Pseudodysenterie- und Paradysenteriebazillen wurden schon oben (S. 640) erwähnt.

Daß das Verhalten zu Kohlehydraten, insbesondere Maltose und Saccharose, im höheren Grade der Variabilität unterworfen ist als die Agglutination, ist nicht zu bezweifeln. Auch die Mannitprobe ist nicht ganz beständig.

Andere Serumreaktionen.

Außer Agglutininen sind in dem Serum mit Ruhrbazillen immunisierter Tiere fast regelmäßig andere Antikörper enthalten, so Präzipitine, Reagine (hämolytisches Komplement ablenkende Stoffe), Anaphylaxine (Überempfindlichkeit übertragende Stoffe) neben eigentlichen Schutzkörpern, den Bakteriolysinen, Bakteriotropinen und Antitoxinen (s. unten). Sie können zwar für die Diagnose benutzt werden, sind aber nicht so brauchbar dafür wie die Agglutinine.

Immunität, Immunisierung, Serumtherapie.

Das Überstehen der Ruhrkrankheit hinterläßt im allgemeinen eine Immunität gegen diese Seuche. Allerdings ist sie nicht immer sehr dauerhaft, so daß gelegentlich Personen, die in dem ersten Jahre eine Ruhr durchgemacht, bei einer Epidemie im nächsten Jahre wieder erkranken, nicht wie gewöhnlich verschont werden. Wahrscheinlich ist es außerdem nach den Ergebnissen der Tierversuche, daß die Dysenterie nicht gegen die Pseudodysenterie und die letztere nicht gegen die erstere schützt, ja wahrscheinlich immunisiert nicht einmal eine Rasse der Pseudodysenterie gegen alle anderen Rassen (s. unten).

Einen künstlichen Impfschutz hat man versucht nach Analogie mit anderen Infektionen dadurch zu erzielen, daß man den Menschen mit abgetöteten Ruhrbazillen bzw. ihren Produkten aktiv immunisierte. Doch ist die Impfung, die subkutan vorgenommen wird, meist recht schmerzhaft und veranlaßt teilweise außer Abszessen auch allgemeine Störungen. Neuerdings werden bessere Erfolge berichtet mit vielwertigen, besonders behandelten Impfstoffen (Dysbacta Ruete-Enoch, Dysmosil Bram).

Gut erscheinen die Aussichten der Serumtherapie bei Dysenterie. Durch fortgesetzte Behandlung von Pferden oder Eseln mit Dysenteriebazillen erhält man von ihnen ein Blutserum, das gegenüber der Dysenterie des Menschen heilende und schützende Wirkung entfaltet. Namentlich die therapeutischen Leistungen sind jetzt durch umfangreiche Erfahrungen sichergestellt. Der Einspritzung des Ruhrserums folgt gewöhnlich eine subjektive und objektive Besserung schon nach 24 Stunden. Die „Stuhlkurve" (Fig. 1), die die Zahl der Entleerungen wiedergibt, zeigt dabei einen plötzlichen und starken Abfall, z. B. von 55 auf 25, 12, 8, 5, 3, 2 Entleerungen am Tage. Die Sterblichkeit an der Seuche nimmt unter der Serumbehandlung etwa um die Hälfte ab.

Weniger zuverlässig sind wir über die Schutzwirkung des Ruhrserums unterrichtet, weil die Versuche damit nicht genügend zahlreich sind. Doch lauten die Angaben ermutigend; ein prophylaktischer Erfolg ist ja auch zu erwarten, wenn der therapeutische unbestritten ist. Natürlich kann die passive Immunisierung nur auf kürzere Zeit (2—3 Wochen) Schutz verleihen als die aktive.

Wegen der geringeren Gefahr der Pseudodysenterie hat man sich mit ihrer Serumbehandlung weniger beschäftigt. Es scheint auch schwieriger zu sein, ein wirksames Serum zu gewinnen, um so schwieriger, weil wegen der großen Verschiedenheit der Pseudodysenteriebazillen für praktische Zwecke die Herstellung eines multivalenten, d. h. auf die verschiedenen Rassen passenden Serums nötig ist.

Die Feststellung der Ursachen der Ruhrimmunität und der im Dysenterieserum wirkenden Kräfte wird dadurch erschwert, daß wir uns dazu nur mit großer Vorsicht der Tierversuche bedienen können. Ist es doch bisher noch nicht gelungen, eine der menschlichen Ruhr vergleichbare Krankheit bei Tieren zu erzeugen (s. oben S. 644). Außerdem wird eine sichere Entscheidung durch den Umstand verhindert, daß das Dysenterieserum sämtliche bisher bekannt gewordene Antikörper in sich vereinigt. Allerdings kommen für die Erklärung der Immunität die Agglutinine und andere für die Serodiagnostik wichtigen Antikörper kaum in Betracht, sondern nur die wirklichen Schutzkörper, d. h. Bakteriolysine, Opsonine (Bakteriotropine) und Antitoxine. Aber gerade darüber könnte man streiten, welchen von diesen letzteren Immunkörpern der Vorrang gebührt. Uns scheint die Frage insofern nicht zweifelhaft, als die Bazillenruhr eine eigentliche Infektionskrankheit, keine reine Intoxikation ist, d. h. durch das üppige Wachstum der Ruhrbazillen auf und namentlich im Gewebe des Darms verursacht wird, also eine Heilung der Ruhr nur durch Hemmung dieses Wachstums bewirkt werden kann. Zu einer solchen wären aber nur die antiinfektiösen Kräfte des Körpers bzw. die bakteriolytischen oder opsonischen Antikörper des Serums, niemals die Antitoxine imstande. Der entscheidende Punkt ist demnach der, ob das Wachstum der Ruhrbazillen im immunisierten Körper durch Widerstände außerhalb oder innerhalb von Zellen, durch die unmittelbar im Blut bzw. in der Lymphe zur Wirkung gelangenden bakteriolytischen Stoffe oder durch die Phagozytose, die durch opsonische Stoffe vermittelt wird, aufgehoben wird. Das Studium des Dysenterieserums sowie der Infektionsvorgänge im menschlichen und tierischen Körper ergibt, daß beide Einflüsse, Bakteriolyse und Phagozytose, offenbar nebeneinander zur Geltung gelangen. Die Erscheinungen sind übrigens grundsätzlich im immunisierten und normalen Organismus die gleichen*). Daraus erklärt es sich, daß eine Blutinfektion bei der Ruhr niemals zustande kommt, und daß die Freßtätigkeit der Leukozyten von Anfang an bei ihr (auch im Darm, s. oben S. 642) zu beobachten ist. Im immunisierten Körper, z. B. in der Bauchhöhle eines passiv immunisierten Meerschweinchens, treten Bakteriolyse und Phagozytose viel kräftiger hervor.

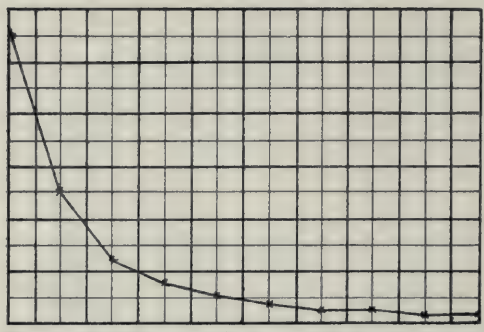


Fig. 1. Stuhlkurve bei einem mit Serum behandelten Fall.

Diese Feststellung braucht antitoxische Leistungen natürlich noch nicht auszuschließen, da ja die Ruhr, wie jede andere Infektion von Vergiftungserschei-

*) Die ungleiche Empfänglichkeit der verschiedenen Tierarten, z. B. des Menschen einerseits und der Kaninchen andererseits gegen die Infektion mit Ruhrbazillen vom Darmkanal aus, beruht vielleicht weniger auf Eigentümlichkeiten des Blutserums bzw. der Freßzellen, als auf solchen der Darmepithelien.

nungen begleitet ist. Freilich werden wir dabei, nach dem früher Gesagten (S. 646) weniger an die gegen das Toxin (Kaninchengift) der Dysenteriebazillen gerichteten echten Antitoxine zu denken haben als an Kräfte, die die Endotoxine der Ruhrbazillen unschädlich zu machen geeignet sind. Solche sind aller Wahrscheinlichkeit nach im immunisierten Körper bzw. im Ruhrserum vorhanden, wenn es auch noch dahingestellt bleiben mag, ob die Endotoxine der Ruhrbazillen durch Antiendotoxine unwirksam gemacht werden oder etwa durch fermentativen Abbau des Giftes (Anaphylaxine, Bakteriolysine).

Chemotherapie.

Außer der Serumtherapie kennen wir bei der Bazillenruhr bisher keine spezifische Therapie. Die Zahl der dagegen empfohlenen Mittel ist freilich sehr groß, aber daß sie wirklich etwas Wesentliches leisten, ist noch nicht festgestellt. Wahrscheinlich verhält sich das bei der Amöbenruhr anders.

Epidemiologie.

Die Ruhr ist eine der am längsten bekannten Seuchen. Noch im vergangenen Jahrhundert war sie bei uns allenthalben in Deutschland, auch da, wo man von ihr jetzt kaum noch etwas weiß, als Würgengel der Bevölkerung gefürchtet. Im Kriege von 1870/71 hat sie ungeheuere Opfer gekostet und sich in seinem Gefolge von neuem ausgebreitet. Dann ging sie allmählich, wie die folgende Zusammenstellung zeigt, in der zum Vergleich auch die Typhussterblichkeit angegeben ist, sehr erheblich zurück.

Von 10000 Lebenden starben im Durchschnitt jährlich in Preußen:

	an Ruhr	an Typhus
1875—1879	1,6	6,2
1880—1884	1,6	4,9
1885—1889	0,5	2,8
1890—1894	0,3	1,8
1895—1899	0,4	1,3
1900—1904	0,2	1,1
1905—1909	0,06	0,6
1910	0,03	0,5
1911	0,05	0,6

Die letzten großen Epidemien kamen am Ende des vorigen und am Anfang dieses Jahrhunderts im Ruhrkohlenbezirk und in der Stadt Barmen sowie in Ost- und Westpreußen vor. Damals handelte es sich sicher um echte Dysenterie. In den letzten Jahren wurden nur noch kleine Epidemien beobachtet, die, bei Kindern, im Heer und in Irrenanstalten entstanden und gewöhnlich solche von Pseudodysenterie waren. Es macht fast den Eindruck, als ob die schwere echte Dysenterie weit mehr als die leichtere Pseudodysenterie an dem starken Rückgang der Ruhr beteiligt sei. Im letzten Krieg überwog ebenfalls die Pseudodysenterie.

Die Ruhr wird im wesentlichen durch Ansteckung von Person zu Person verbreitet, indem die Krankheitskeime, die durch die Darmentleerungen ausgeschieden werden, unmittelbar oder mittelbar in den Mund der gesunden, empfänglichen Personen geraten. Die Gelegenheit zu Ansteckungen ergibt sich schon aus dem gewöhnlichen Verlauf

der Ruhrerkrankungen. Die Zahl der Entleerungen ist sehr groß, die Schmerzen, die der Kranke dabei leidet, die Schwäche, die ihn zu befallen pflegt, bewirken, daß auch sonst reinliche Menschen, geschweige denn unreinliche, und namentlich die Kinder die übliche Vorsicht bei der Defäkation leicht außer acht lassen. Finger, Leib und Bettwäsche, Nachtgeschirre, Fußböden, Türklinken, Aborte werden mit Fäzes verunreinigt und dadurch fähig, die Krankheit zu übertragen. Begünstigt wird die Ansteckung zunächst durch schlechte Wohnungsverhältnisse, insbesondere Überfüllung der Wohnungen. Die Ruhr gehört zu den Krankheiten, die das Proletariat weit stärker heimsuchen als andere besser gestellte Kreise. Vervielfältigt bzw. verlängert wird die Gefahr der Ansteckung vor allem aber auch durch einen mangelhaften Zustand der Entwässerung. Es ist kein Wunder, daß gerade die Ruhr im Laufe der letzten Jahrzehnte stärker abgenommen hat als jede andere Infektionskrankheit. Diese Besserung entspricht der pfleglichen Behandlung, welche die Abwasserfrage überall erfahren hat, vor allem auch der Einführung guter Kanalisationen in zahlreichen Städten. Solange große Städte, wie Berlin, Köln, Barmen und die dicht bevölkerten Industriebezirke ihre Abwasser oberirdisch in Rinnsteinen u. dgl. abführten, wurden sie leicht eine Beute der Ruhr. Der Zusammenhang erscheint auch klar genug, wenn man z. B. nur die Vorliebe der Kinder für Berührung mit Wasser jeder Art, ihren oft nur oberflächlich entwickelten Reinlichkeitssinn berücksichtigt. An Händen und Kleidern wurden früher die Krankheitserreger von den Höfen und den Straßen in die Wohnungen verschleppt. In kanalisierten Städten ist das nicht mehr möglich.

Aus den ungünstigen Bedingungen für die Entfernung der Abfallstoffe ebenso sehr, wie aus der Anhäufung großer Menschenmassen erklärt es sich auch, daß die Ruhr in Krieg und Frieden für das Heer immer eine der gefährlichsten Seuchen gewesen ist. Daß daneben gerade bei ihm auch die Steigerung der Krankheitsanlage eine gewisse Rolle spielt, ist freilich sicher (s. unten). Der vielfach schlechte Zustand der Beseitigung der Abfallstoffe in Bergwerken begünstigt auch die im Industriebezirke beobachtete starke Beteiligung der Bergleute an den Ruhrepidemien.

Von selbst versteht sich, daß die eigentlichen Ruhrkranken, und zwar gerade solche mit frischen Erscheinungen, besonders ansteckungsgefährlich sind, weil sie die größten Mengen Bazillen ausscheiden. Leichtkranke sind wieder dadurch gefährlich, daß sie die Erreger auf große Entfernungen verbreiten können. Auch für Rekonvaleszenten gilt dieselbe Möglichkeit, da sie Bazillen, wenn auch in kleiner Menge, oft noch einige Wochen lang ausscheiden. Schließlich gibt es auch bei der Ruhr, insbesondere der Pseudodysenterie, sogenannte Keimträger, d. h. Personen, die noch lange Zeit nach dem Überstehen der Erkrankung Ruhrbazillen in infektionstüchtigem Zustand beherbergen und ausscheiden, ohne krank zu erscheinen. Wegen der geringen Zahl der ausgeschiedenen Erreger und der festen Beschaffenheit ihrer Fäzes wird die Gefahr, die von ihnen ausgeht, nicht allzu groß sein, und sie werden erst dann zu bedenklichen Ansteckungsquellen, wenn sie, was nicht selten geschieht, akute Verschlimmerungen (Rückfälle) erleiden.

Es ist wohl wahrscheinlich, daß die Ausbreitung gerade der

Pseudodysenterie unter den Soldaten und in Irrenanstalten durch das häufige Vorkommen leichter und chronischer Fälle bzw. von Keimträgern befördert wird. Bei den Irren kommt dazu noch die Indolenz und Unreinlichkeit der Kranken für die Ansteckung in Betracht.

Da die Ruhrbazillen das Trocknen schlecht vertragen, und sie keine Gelegenheit haben, in Form feinster Tröpfchen in die Luft zu gelangen, so ist eine Ansteckung durch die Luft so gut wie ausgeschlossen. Eine Art von Luftinfektion ist freilich auch die durch Fliegen übertragene, die gerade bei der Ruhr schon deswegen eine Rolle spielen wird, weil die Krankheit in der fliegenreichsten Jahreszeit am häufigsten vorkommt.

Ebenso wie durch die Gegenstände aus der Umgebung der Kranken die Seuche verschleppt werden kann, ist das möglich durch Nahrungsmittel und Wasser. Immerhin ist es auffällig, wie selten in den Berichten über Ruhrepidemien in einwandfreier Weise die Ansteckung auf Wasser- und Milchgenuß zurückgeführt wird. Große Epidemien solchen Ursprungs, die bei Typhus und Cholera so häufig vorkommen, sind bei der Ruhr überhaupt nicht bekannt. So fehlt denn auch bei dieser Seuche die plötzliche und explosionsartige Ausbreitung über größere Bezirke. Die Ruhr breitet sich vielmehr, selbst unter dichter Bevölkerung, nur herdförmig und allmählich aus, indem sie meist von Haus zu Haus, von Straße zu Straße, von Ort zu Ort weiter schleicht. Oft bleiben dabei einzelne Stadtteile und Nachbarorte fast ganz verschont. Eine Beziehung zur Bodenbeschaffenheit und Höhenlage besteht nur insofern, als die Beseitigung der Abwässer dadurch beeinflußt wird. Allerdings hat man die Pettenkofersche Boden- und Grundwassertheorie wie auf Typhus und Cholera, so auch auf die Ruhr anwenden wollen; die nähere Untersuchung zeigt aber die Unmöglichkeit einer solchen Erklärung. Dagegen ist die Ruhr in hervorragendem Maße von der Jahreszeit abhängig. Die folgende Übersicht lehrt das an dem Beispiel Barmens, das 1899—1904 von der Ruhr heimgesucht worden ist. Regelmäßig beginnt die Epidemie hier im Juli, erreicht dann im August oder September ihren Höhepunkt, um im Oktober wieder abzufallen und weiterhin zu erlöschen.

Ruhrerkrankungen in Barmen 1899—1904 (nach Kriege).

Monat:	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	I—XII
1899	—	—	—	—	—	—	12	125	382	56	10	2	587
1900	4	1	1	1	1	0	33	148	149	67	3	1	409
1901	5	3	5	4	5	4	68	247	84	37	12	0	474
1902	1	6	6	2	3	9	24	42	35	10	2	1	141
1903	3	7	6	11	1	4	36	67	28	25	2	3	193
1904	7	0	8	2	1	4	8	16	9	2	—	—	57
1899—1904	20	17	26	20	11	21	181	645	687	197	29	7	1861

Wir haben hier also ähnliche Verhältnisse wie bei der Cholera asiatica und infantum. Daß wesentlich die Sommerhitze es ist, welche die Ausdehnung der Seuchen begünstigt, kann nicht zweifelhaft sein. Das wird auch für Barmen, wie überall sonst durch die Tatsache bewiesen, daß heiße Sommer weit mehr Ruhr zu bringen pflegen als kühle. Allerdings macht sich der Einfluß der Hitze bei der Ruhr wie bei anderen Darmkrankheiten gewöhnlich

nicht unmittelbar bemerkbar, sondern — wahrscheinlich durch Vermittlung des Wohnungsklimas — erst nach einiger Zeit; daher die Verschiebung der Erkrankungs- und Sterblichkeitskurven nach dem Spätsommer zu. Da die Ruhrbazillen in der Außenwelt während der heißen Jahreszeit keine besseren Existenzbedingungen finden als in der kälteren — eher könnte man das Gegenteil sagen — und da auch für die Ansteckungsgelegenheiten dasselbe gilt, so wird die Wirkung der Hitze wohl dadurch zu erklären sein, daß die längere Zeit dauernde hohe Temperatur den Körper bzw. die Verdauungsorgane für das Haften der Ruhrbazillen empfänglicher macht. Wenn schwächliche Personen nach allgemeiner Erfahrung unter der Ruhr mehr zu leiden haben, die Ruhr als sekundäre Infektion zu anderen Erkrankungen (z. B. Nephritis, Tuberkulose, Typhus, Cholera) hinzutritt, und auch die Strapazen der Kriegs- und Friedensübungen beim Militär zur Verbreitung der Ruhr beitragen, so stimmt das alles ganz gut zusammen.

Die Erkrankungsziffern der Barmer Ruhrepidemie zeigen uns auch den Weg, auf dem wir uns die Wiederkehr der Epidemie von einem Jahr zum anderen zu denken haben. So stark auch der Abfall der Erkrankungskurve mit dem Eintritt der kalten Jahreszeit ist, einige Fälle von Ruhr kommen immer auch in dieser noch vor. Der Seuchenkeim stirbt also auch im Winter nicht aus, sondern rettet sich in die günstige Jahreszeit hinüber. In Wirklichkeit wird die Aussicht sogar noch besser für die Erreger sein, weil in obigen Zahlen nur die wirklich Erkrankten, nicht die Bazillenträger mitgerechnet sind.

Prophylaxe.

Die vorbeugenden Maßnahmen haben, wie bei allen übertragbaren Krankheiten (s. unten das preußische Seuchengesetz) mit der Feststellung der Seuche zu beginnen. Diese ist in allen ausgesprochenen Fällen von Ruhr auf Grund der Krankheitserscheinungen allein möglich. Früher unterschied man unter übertragbarer und nicht übertragbarer Ruhr. Das läßt sich aber heute nicht mehr aufrecht erhalten: wahrscheinlich sind alle Fälle klinischer Ruhr — mit Ausnahme vielleicht der nach Quecksilbervergiftung entstehenden — ansteckend. Fehlen die typischen Krankheitsmerkmale, wie namentlich so oft bei der Pseudodysenterie oder handelt es sich gar nur um Bazillenträger, so ist die Diagnose nur auf Grund bakteriologischer Untersuchungen, z. B. in den amtlichen Untersuchungsstellen, möglich. Ebenso sind sie allein imstande zu entscheiden, um welche Art der Ruhr (Amöbendysenterie, echte Dysenterie, Pseudodysenterie) es sich handelt. Doch ist diese Entscheidung mehr für die Voraussage als für die vorbeugenden Maßnahmen wichtig.

Keinesfalls sollte von dem Ausfall der bakteriologischen Untersuchung die Erfüllung der Anzeigepflicht abhängig gemacht werden. Leider bestehen strenge Vorschriften über die Anzeige jeden Ruhrfalles nur in Preußen und in den kleineren, nicht in den mittleren Bundesstaaten.

Die weiteren Bekämpfungsmaßnahmen liegen zwar in erster Linie dem beamteten Arzte ob, doch ist es selbstverständliche Pflicht für den behandelnden Arzt, schon vor dem Eingreifen des ersteren das Nötige zu veranlassen. Vor allen Dingen betrifft das die Unter-

weisung der Kranken und der Angehörigen über die Art und Weise, wie die Ansteckung sich verbreitet, die möglichste Absonderung des Kranken von den Gesunden, die Desinfektion am Krankenbett. Alle Sachverständigen stimmen darüber überein, daß gerade für die Ruhr die Überführung ins Krankenhaus das wichtigste Mittel ist, die Seuche einzuschränken.

Die Desinfektion bezieht sich auf die Darmentleerungen und alle Gegenstände, die damit in Berührung kommen können. Kalk- oder Chlorkalkmilch, Kresolseifenlösung u. dgl. sind geeignet. Für die Schlußdesinfektion ist empfehlenswert, von dem Formaldehydgas Gebrauch zu machen, da die Bakterien weiter im Krankenzimmer verbreitet werden, als man gewöhnlich annimmt. Die Aborte sind natürlich besonders zu berücksichtigen, während die übliche Bestreuung von Abortgruben, Höfen und Rinnsteinen mit Kalk oder Chlorkalk wenig Erfolg haben wird. Hier hilft nur ein gründlicher Ausbau der Entwässerungsanlagen bzw. die Kanalisierung der Städte und Industriedörfer, die freilich nicht von heute auf morgen zu leisten ist.

Dieselben Gesichtspunkte gelten für die Bekämpfung der Ruhr in militärischen Lagerplätzen u. dgl. Ein altes Mittel, das sich oft bewährt hat, aber bei den Schwierigkeiten, die sich aus der Zusammendrängung großer Menschenmassen für die Durchführung der übrigen Maßregeln ergeben, auch jetzt noch seinen Wert behält, ist die vollständige Räumung des Lagers. Vor allen Dingen ist aber als eigentlich vorbeugende Maßnahme nicht zu vergessen, daß das Lager bzw. der Übungsplatz möglichst in einer ruhrfreien Umgebung angelegt werden sollte, da sonst die Gefahr einer Einschleppung der Seuche sehr groß ist.

Erfahrungsgemäß macht es selbst unter modernen Verhältnissen große Schwierigkeiten, die endemische Ruhr aus Irrenanstalten zu entfernen. Man wird versuchen, die Bazillenträger zu ermitteln und Schutzimpfungen zu machen. Außerhalb von Anstalten und außerhalb des Heeres haben wir gegenüber den Trägern von Ruhrkeimen wie von anderen Infektionsstoffen keine genügend wirksamen Waffen zur Hand. Man wird sich darauf beschränken müssen, ihnen selbst die nötige Vorsicht einzuprägen. Für die Ruhrbazillenträger kommt eine solche hauptsächlich in dem Fall in Betracht, daß sie einen Rückfall erleiden. Verkehrsbeschränkungen sind ihnen gegenüber gewöhnlich nicht zulässig. Auch sonst sind solche gegenüber der Ruhr nicht mehr in gleichem Umfange wie früher üblich. Im Falle epidemischer Ausbreitung können immerhin Märkte und andere Menschenansammlungen verboten sowie auch Schulkinder aus Behausungen, wo Ruhrfälle vorgekommen sind, vom Unterricht ferngehalten werden.

Schutzimpfung.

Über spezifische Impfungen gegen die Ruhr haben wir uns oben (S. 649) ausgelassen. Die prophylaktische Serumeinspritzung ist in erster Linie — gegenüber der echten Dysenterie — zu empfehlen. Eine aktive Immunisierung käme in Kriegszeiten und Anstalten in Betracht. Man hat neuerdings angefangen, aus verschiedenen Ruhrbazillen gemischte Impfstoffe zu benutzen, die durch Behandlung mit Serum u. dgl. ihre starkreizenden Wirkungen eingebüßt haben. Erfahrungen

darüber lauten nicht ungünstig. Die gleichen Impfstoffe wurden auch zur Heilimpfung nicht ganz frischer Erkrankungsfälle benutzt.

Gesetzliche Bestimmungen.

Internationale Bestimmungen bezüglich der Ruhr bestehen nicht. Das Reichsseuchengesetz gilt nur insofern für die Ruhr, als § 35 die dem allgemeinen Gebrauch dienenden Einrichtungen für Versorgung mit Trink- oder Wirtschaftswasser und für Fortschaffung der Abfallstoffe einer fortlaufenden Überwachung durch staatliche Beamte unterwirft. Ausführliche Vorschriften haben die Seuchengesetze der einzelnen deutschen Staaten gegeben, vor allem das preußische Seuchengesetz von 1905. Das wichtigste daraus wurde bei der Prophylaxe besprochen.

Hauptsächlichste Literatur.

Kruse, Über die Ruhr als Volkskrankheit und ihre Erreger. Deutsche med. Wochenschrift 1900, Nr. 40 (Dysenteriebazillen). — Weitere Untersuchungen über die Ruhr und die Ruhrbazillen. Ebenda 1901, Nr. 23 u. 24 (Pseudodysenteriebazillen). — Die Blutserumtherapie bei der Dysenterie. Ebenda 1903, Nr. 1 u. 3. — Neue Untersuchungen über die Ruhr. Ebenda 1907, Nr. 8 u. 9 (Rassen der Pseudodysenterie, Gifte, Aggressine). — Die Ruhr in Krieg und Frieden. Ebenda 1915, Nr. 36. — Über die Ruhr. Verhandl. d. außerord. Tagung d. deutsch. Kongr. f. innere Medizin in Warschau am 1. und 2. Mai 1916. — Über Veränderlichkeit von Seuchen. Münchener med. Wochenschr. 1917, Nr. 40.

Kruse, Rittershaus, Kemp u. Metz, Zeitschr. für Hygiene 1907, Bd. LVII. — Hutt, ebenda 1913 (Rassen der Pseudodysenterie), Bd. LXXIV. — Selter, Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1910, Bd. V (Ruhrgifte).

Für die Epidemiologie und Prophylaxe vgl. Kruse, Döpner, Kriege in dem Bericht über die Versammlung des deutschen Vereins für öffentliche Gesundheitspflege in Danzig 1904.

Eine zusammenfassende Darstellung gibt H. Lüdke, Die Bazillenruhr. Jena 1911, G. Fischer.

Darmbakterien im allgemeinen.

Von

Professor Dr. **W. Kruse**, Geheimer Medizinalrat,
Leipzig.

Mit 5 Figuren im Text.

Menge und Art der Darmbakterien.

Obwohl die anderen Schleimhäute nicht frei von Bakterien, und Mund und Scheide sogar reich an solchen sind, so kann es doch keine an Üppigkeit und Mannigfaltigkeit mit der Flora des Darmkanals aufnehmen. Jedes mikroskopische Präparat der Fäzes, jede aus ihnen angelegte Platte lehrt uns das. Man hat auf verschiedene Weise versucht, die Menge der in den Fäzes enthaltenen Keime festzustellen, zunächst durch Zählung der aus den Fäzes wachsenden Kolonien. Dabei ergeben sich freilich ganz ungeheuere Schwankungen, die weniger von der Art des Nährbodens als von der ausgesäten Probe selbst abhängen: so werden nach Sucksdorff 2—408, im Durchschnitt 55 Milliarden züchtbare Bakterien von Erwachsenen täglich ausgeschieden. Diese Zahlen bleiben aber offenbar weit hinter der wirklichen Bakterienmenge zurück, denn zählt man die Bakterien des Kotes mikroskopisch statt sie zu züchten (A. Klein), so erhält man 100 mal größere Zahlen. Und zu einem ähnlichen Ergebnis gelangt man, wenn man die Bakterien der Fäzes nach Strasburger durch Wägung bestimmt*). Rund 5 g, d. h. etwa ein Fünftel bis ein Sechstel der gesamten Trockensubstanz der Fäzes werden danach täglich an Bakterien ausgeschieden. Offenbar ist es ganz ausgeschlossen, daß eine so große Masse von Bakterien mit der Nahrung durch den Mund in den Darm gelangt, der Hauptsache nach müssen diese Bakterien im Körper selbst heranwachsen. Eine genauere Prüfung zeigt weiter, daß diese Entwicklung nicht überall, sondern an bestimmten Stellen im Magendarmkanal vor sich geht; zunächst, aber in unbeträchtlichem Maße im Munde selbst. Im gesunden Magen hört das Wachstum dann wieder wegen der sauren

*) Abgewogene Fäzesmengen (2—5 g) werden mit 30 ccm 0,5%iger Salzsäure gründlich verrieben, die Aufschwemmung 5 Minuten lang (bei 1500 Umdrehungen) zentrifugiert und dieser Prozeß mit dem Bodensatz so oft wiederholt bis die ausgeschleuderte Flüssigkeit klar erscheint. Dann werden die einzelnen Proben der letzteren vereinigt, mit Alkohol zu gleichen Teilen versetzt, auf dem Wasserbad 24 Stunden lang bei 40° eingeengt, wieder mit Alkohol versetzt und bis zur Klarheit abzentrifugiert. Der mit Äther entfettete Bodensatz enthält die Bakterien und kann trocken gewogen werden.

Reaktion des Magensaftes auf und macht sogar einer erheblichen Verminderung Platz. Diese setzt sich auch nach der Neutralisierung des Magensaftes durch die Darmsäfte im obersten Teil des Dünndarmes fort, so daß der letztere oft fast steril erscheint; erst von der zweiten Hälfte des Dünndarmes an begegnet man wieder einer Bakterienentwicklung, die im Blind- und Dickdarm, wo der Darminhalt sich am längsten aufhält, ihren Höhepunkt erreicht.

Ebenso wichtig wie die Üppigkeit der Darmflora ist ihre eigenartige Zusammensetzung. Man darf nicht etwa denken, daß die Fäzesbakterien im wesentlichen von Keimen abstammen, die beständig mit der Nahrung eingeführt werden. Im Gegenteil zeigt der Versuch, daß absichtlich selbst in großen Massen in den Mund, ja in den Zwölffingerdarm eingeführte Bakterien, z. B. Prodigiosuskeime bei ihrem Durchgang durch den Verdauungskanal bis auf Spuren oder sogar vollständig vernichtet werden. Zum Teil sind daran außer den keimwidrigen Eigenschaften des Magensaftes solche der Dünndarmepithelien, nicht dagegen der Galle und des Darmsaftes schuld. Zum Teil spielt aber auch der Wettbewerb, den die fremden Bakterien in der Eigenflora des Verdauungskanals finden, eine ähnliche Rolle. Deren Eigenart ist schon im Munde ausgesprochen und entwickelt sich dann weiter, unter wesentlicher Änderung ihrer Beschaffenheit, in den unteren Darmabschnitten.

Die ersten systematischen Feststellungen, welche die Zusammensetzung der Darmflora betreffen, verdanken wir Escherich (1886). Er fand, zunächst allerdings nur beim Säugling, daß die Plattenkultur aus den unteren Darmteilen und den Fäzes das von ihm sogenannte Bacterium coli commune, aus den oberen das Bact. lactis aerogenes lieferten. Daneben machte er aber auch schon auf das Vorkommen von ovalen Kokken aufmerksam. Diese sind offenbar mit den später als Darmstreptokokken bezeichneten Bakterien (Kruse und Pasquale (1892), Enterococcus Thiercelin (1899), Str. lacticus Kruse (1903) identisch. Auch entging Escherich nicht die Tatsache (s. oben), daß sich offenbar nur ein kleiner Teil der im Darminhalt vorhandenen Bakterien auf unseren gewöhnlichen Nährböden züchten läßt. Es lag nahe, damit einen zweiten, von ihm erwiesenen Umstand in Verbindung zu bringen, nämlich, daß die meisten Bazillen des Säuglingsstuhles nach Gram gefärbt, die züchtbaren Kolibakterien aber entfärbt werden und daher eine Kontrastfarbe annehmen. Darauf bauten sich denn auch die Versuche auf, diese „blauen" Bazillen der Fäzes zu züchten. Ziemlich gleichzeitig glückte das Tissier, Moro und Finkelstein (1900). Die von ihnen isolierten Bac. bifidus und acidophilus unterscheiden sich allerdings durch manche Merkmale voneinander (s. unten).

Zu den genannten Bakterienarten treten noch als regelmäßige, wenn auch meist in geringeren Mengen vorhandenen Bewohner des Darmes sporenbildende Anaerobier, die seltener zu dem von Bienstock schon 1884 beschriebenen Bac. putrificus coli, d. h. fäulniserregenden Bazillen mit Köpfchensporen, als zu der Clostridien bildenden Gruppe der Buttersäurebazillen, des malignen Ödems und Gasbrandes, dem Bac. perfringens der französischen Autoren gehören (Rodella, Passini, Tissier).

Von allen diesen Bakterien kommen nur die Streptokokken in großen Mengen schon in der Mundflora vor, außerdem scheinen allerdings auch Spirochäten und Kommabazillen, aber nur gelegentlich aus der Mund- in die Darmflora überzugehen. Sie haben sich aus der letzteren bisher nicht züchten lassen.

Hin und wieder findet man, wie sich nicht anders erwarten läßt, noch eine Anzahl anderer Bakterienarten, z. B. Heubazillen, ferner auch Hefepilze (z. B. Soor) in den Fäzes. Allermeist treten sie aber an Menge weit hinter die regelmäßigen Parasiten des Darmes zurück. Wenn manchmal Proteus-, Pyocyaneusbazillen oder der Bac. faecalis alcaligenes davon eine Ausnahme machen, so ist das sicher zum Teil nur scheinbar und dadurch hervorgerufen, daß die ersten beiden Bakterienarten die Fähigkeit besitzen, auf den Kulturplatten die übrigen Bakterien zu überwuchern und alle drei die Neigung zeigen, in den Fäzes nach ihrer Entleerung beim Stehen an der Luft, sich üppig zu entwickeln.

Veränderungen der Darmflora im normalen Menschen.

Wie die Menge der Bakterien schwankt auch ihre Beschaffenheit je nach der Stelle des Darmes, die man untersucht. Streptokokken und Bact. aerogenes überwiegen im unteren Teil des Dünndarmes, Bact. coli und die gramfesten Bazillen aller Art im Dickdarm. Damit hängt es wenigstens zum Teil zusammen, daß auf den gewöhnlichen Platten aus diarrhoischen Entleerungen die zarten Kolonien der Streptokokken soviel häufiger gefunden werden, als auf denen von festen Fäzes, wo die Kolibazillen das Bild beherrschen.

Das Alter hat einen bedeutenden Einfluß auf die Darmflora. Während das Mekonium der Neugeborenen noch frei ist von Keimen, bevölkert es sich wahrscheinlich durch Infektion von der Scheide und dem Munde der Mutter aus im Laufe der ersten Tage durch Bakterien, die von Mund und After aus einwandern. Unter ihnen befinden sich zwar schon die späteren eigentlichen Darmschmarotzer, sie sind zunächst aber noch in kleiner Zahl vorhanden, um erst dann, wenn dem Darm Nahrung zugeführt wird, reichlicher zu wachsen. Besteht diese aus Muttermilch, so herrscht in den Fäzes der Bac. bifidus vor, oft in dem Grade, daß kaum ein gramfreies Bakterium im Präparat erscheint. Im Kuhmilchstuhl wird der Bifidus zwar nicht immer und vollständig, aber meist und großenteils durch den Bac. acidophilus, der schon bei Brustkindern nicht fehlt, und sporenbildende Anaerobier ersetzt; gramfreie Bazillen treten daneben reichlicher auf. Je gemischter die Nahrung, desto mehr ändert sich das Bild in der Richtung, daß gramfreie Bazillen überhand nehmen und die gramfesten Bazillen (außer den Sporenbildnern) zurücktreten.

Einnahme von Dextrose, Maltose, Yoghurt (Bac. bulgaricus) und Hefepräparaten soll nach Sittler beim Säugling die Entwicklung des Bifidus befördern.

Sehr wahrscheinlich beeinflußt auch im höheren Alter die Art der Nahrung die Zusammensetzung der Darmflora in gewissem Grade, doch sind die verwickelten Methoden der bakteriologischen Analyse (s. unten), die uns darüber belehren könnten, noch nicht dazu genügend benutzt worden.

Die frühere Ansicht, daß antiseptische Mittel die Zahl der Darmbakterien herabsetzen, läßt sich nach den Feststellungen Strasburgers nicht mehr auf-

recht erhalten; wenigstens wird die wägbare Bakterienmenge der Fäzes (und der Exkrete aus Darmfisteln) durch sie im allgemeinen vermehrt, nicht vermindert. Auch bei Anwendung der meisten Abführmittel und bei chronischen Darmstörungen ist das der Fall, während Verstopfung, Galleabschluß und Nahrungsverringerung die Bakterienmenge mehr oder weniger beträchtlich herabsetzt.

Über Nutzen und Schaden der genannten Erscheinungen ist damit natürlich noch nicht ohne weiteres entschieden, da die biologischen Vorgänge dabei sehr verwickelt sein können (s. unten).

Veränderungen der Darmflora unter pathologischen Verhältnissen. Enterogene Selbstinfektionen.

Die zuletzt erwähnten Vorkommnisse leiten uns über zu den pathologischen Verhältnissen. Am besten bekannt sind die Veränderungen der Darmflora bei den eigentlichen vom Darm ausgehenden Infektionen, so namentlich bei der Cholera, dem Typhus und Paratyphus, einschließlich der Fleischvergiftung und den verschiedenen Formen der Ruhr. Wir verweisen bezüglich ihrer auf die besonderen Kapitel dieses Buches und bemerken nur, daß auch bei diesen Infektionen eine vollständige Verdrängung der normalen Darmflora nur in den schwersten Fällen bzw. auf der Höhe der Krankheit stattfindet, und daß namentlich Kolibazillen und Darmstreptokokken auch bei ihnen in den Entleerungen immer eine gewisse Rolle spielen, ja häufig sich sogar — besonders bei Bazillen- und Amöbenruhr — auch als sekundäre Krankheitserreger beteiligen, indem sie nicht nur auf der Schleimhaut überwuchern, sondern auch in sie eindringen und unter Umständen sich weiter im Körper verbreiten.

Wenn solche „Selbstinfektionen" durch Darmbakterien unter dem Einfluß der genannten, vom Darm ausgehenden Fremdinfektionen vorkommen, so ist es von vornherein nicht unwahrscheinlich, daß auch andere Störungen, die den Darm treffen, einen ähnlichen Erfolg haben können. In der Tat weiß man das schon lange von den mechanischen Einflüssen, die eine örtliche Stauung im Darm herbeiführen: Die Einklemmungserscheinungen, die bei Brüchen, Einstülpungen u. dgl. entstehen, werden durch das Überwuchern der Darmbakterien, das an der Einklemmungsstelle im Darminhalt beginnt und zu ihrer Einwanderung in die Darmwand, sowie Durchwanderung in die umgebenden Teile (das Bruchwasser, die Bauchhöhle) und schließlich zur allgemeinen Vergiftung oder Infektion führt, verursacht. Die wesentliche Voraussetzung dieser Selbstinfektionen ist offenbar, da eine allgemeine, selbst lange dauernde Obstipation viel harmloser verläuft, die örtliche Schädigung des Kreislaufes in den Darmgefäßen, die Herabsetzung der Funktion und Lebensfähigkeit der Darmgewebe.

Rein mechanisch bedingt erscheint zunächst auch die in ihren Erscheinungen vielfach ähnliche Perforationsperitonitis. Prädisponierend für die Überwucherung der Darmbakterien wirken hier aber weniger die Gewebsverletzungen, die mit dem Durchbruch verbunden sind, als die große Menge der Keime und die gleichzeitig mit ihnen in die Bauchhöhle eintretenden Nahrungsteilchen und Sekrete des Magendarmkanals.

Rein chemischer, nicht mechanischer Art sind dagegen die Einflüsse, die bei enteralen oder parenteralen Vergiftungen (Quecksilber, Arsen, Urämie) Veränderungen der Darmflora und unter Umständen Selbstinfektion durch sie heraufbeschwören. Allerdings hat Verfasser

in einem Falle von „urämischer Ruhr" in den Darmentleerungen Pseudodysenteriebazillen, also echte Infektionserreger gefunden und damit den Beweis geführt, daß man mit der Annahme von Selbstinfektion oder -Vergiftung in ähnlichen Fällen vorsichtig sein muß.

Appendizitis.

In gewissem Grade zweifelhaft ist es auch, ob wir zwei andere häufige Erkrankungen, die Appendizitis und die Sommerdiarrhoe der Kinder als Selbstinfektionen aufzufassen haben. Was die erstere anlangt, so glauben manche Forscher an ihren epidemischen Ursprung, mögen sie sie nun mit Influenza oder mit Anginen u. dgl. in Verbindung bringen. Die Tatsachen gestatten uns, wenigstens für die gewöhnlichen Fälle von Blinddarmentzündung, nicht, dem beizustimmen und überhaupt nicht ihren metastatischen Charakter anzuerkennen. Viel wahrscheinlicher ist es, nach der ganzen Sachlage, namentlich auch nach den bakteriologischen Befunden, hier eine Selbstinfektion von seiten der Darmbakterien anzunehmen. Der Wurmfortsatz des Menschen scheint durch seinen Bau und seine Lage zu Kreislaufsstörungen besonders veranlagt zu sein, und diese bilden meist wohl den Anlaß zu Überwucherungen der Darmbakterien, nicht, wie man auf Grund einzelner Befunde geglaubt hat, die Verstopfung des Wurmes durch belebte oder unbelebte Fremdkörper.

Enteritis und Cholera infantum.

Die Ätiologie der sogenannten Sommerdiarrhoe der Kinder oder Enteritis und Cholera infantum ist noch mehr umstritten. Übereinstimmung herrscht nur darin, daß die Entstehung dieser für die Höhe der Säuglingssterblichkeit Ausschlag gebenden Krankheit begünstigt wird durch die Hitze des Sommers, die künstliche Ernährung des Säuglings und dessen schlechte soziale Lage. Die Statistik lehrt, daß die Zahl der Todesfälle an Cholera infantum in der ersten Hälfte des Sommers fast parallel mit der täglichen Temperatur steigt und fällt, im Spätsommer aber entsprechend der Durchschnittstemperatur sich auf gleichmäßiger mehr oder weniger starker Höhe hält, so daß im ganzen heiße Sommer eine viel höhere Sterblichkeit an Cholera infantum aufweisen als kühle, und die kalte Jahreszeit unvergleichlich hinter der warmen zurücksteht. Fast ausschließlich betreffen aber die Todesfälle und schwereren Erkrankungen daran künstlich genährte Säuglinge und zwar solche der ärmeren, oder besser gesagt sozial tieferstehenden Bevölkerung, des eigentlichen Proletariats. Es macht ganz den Eindruck, als ob weder die äußere Temperatur, noch die künstliche Ernährung als solche unüberwindliche Schädlichkeiten für die Säuglinge darstellen, vielmehr unzweckmäßige Zusammensetzung, Menge und Darreichung der künstlichen Nahrung, mangelhafter Schutz des Kindes gegen Überhitzung, Sorglosigkeit und Verständnislosigkeit bei der Behandlung leichterer Verdauungsstörungen an dem ungünstigen Ergebnis schuld seien. Auf alle diese Punkte ist zu achten, nicht bloß, wie man es früher wohl etwas zu einseitig getan hat, auf den ersten, die chemische und namentlich auch bakteriologische Beschaffenheit der künstlichen Nahrung, d. h. in den meisten Fällen der Kuhmilch. Mit dieser Kenntnis der disponierenden Einflüsse ist freilich

noch nicht die Frage nach den eigentlichen Ursachen und dem Wesen der in Rede stehenden Erkrankungen beantwortet. Zunächst ist von vornherein der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, daß infektiöse Ursachen dabei im Spiele seien. Im allgemeinen wissen wir zwar bisher nichts von einer Übertragbarkeit der Sommerdiarrhoe, doch sprechen die Erfahrungen, die man in Säuglingsspitälern gemacht hat, für eine gewisse Ansteckungsfähigkeit der Verdauungsstörungen, mögen sie nun in dieser oder jener Form auftreten. Man hat es darum für gefährlich erklärt, Säuglinge gemeinsam in einer Anstalt bei künstlicher Ernährung aufzuziehen, und hält das mindestens nur unter Innehaltung strenger Absonderungsvorschriften für zulässig. Fragt man aber nach bakteriologischen Befunden, welche das häufige Vorkommen eigentlich infektiöser Formen der Säuglingsenteritis begründen könnten, so lautet die Antwort wenig zufriedenstellend. Es gibt freilich bei uns, wenn auch nicht so häufig, wie anscheinend in Nordamerika eine Darminfektion der Säuglinge, die aber auch bei älteren Kindern vorkommt und oft unter dem Bilde der Enteritis follicularis verläuft. Es ist das die Pseudodysenterie (s. Ruhrbazillen). Wenn man davon und vielleicht noch von gelegentlichen Paratyphusinfektionen absieht, werden entweder Kolibazillen, Streptokokken, Staphylokokken, Proteus, Pyocyaneus, „blaue“ Bazillen und sporenbildende Anaerobier, d. h. Bakterien, die man als normale Darmbewohner kennt, als Erreger angeschuldigt, oder aber man bezeichnet die Darmstörungen, auch nicht gerade sehr bestimmt, als „grippale“ oder „septische“. Es soll natürlich nicht bestritten werden, daß Enteritis öfters im Gefolge von „Grippe“ oder Sepsis auftritt, und es ist nach Angaben in der Literatur, die sich auf Sektionen stützen, nicht zu bezweifeln, daß dieses oder jenes der genannten Bakterien sicher manchmal als Krankheitserreger in Betracht kommt, aber im allgemeinen ist nicht bewiesen, daß die Bakterien, die sich in den Entleerungen der erkrankten Säuglinge mehr oder weniger massenhaft finden, die Krankheitsursachen, vor allen die primären, von außen kommenden Erreger sind. Ganz sicher hat man insbesondere die Bedeutung der Streptokokkenbefunde in den Fäzes überschätzt und sie ohne genügenden Grund zu den Mastitisstreptokokken der Kühe in Beziehung gesetzt. Letztere scheinen für die menschlichen Säuglinge im allgemeinen ebenso harmlos zu sein, wie für die säugenden Kälber (Puppel). Was vor allem aber gegen die Bedeutung der bakteriologischen Befunde und die Abtrennung der „infektiösen“ Formen der Säuglingsenteritis spricht, ist der Umstand, daß die klinischen und bakteriologischen Befunde bei den „infektiösen“ Fällen der Anstalten und den nicht als infektiös angesehenen, außerhalb der Anstalten so häufigen einfachen „Ernährungsstörungen“, einschließlich der schwersten Formen der „alimentären Intoxikation“ (Finkelstein) durchaus übereinstimmen. Es ist übrigens nicht ausgeschlossen, daß auch diese letzteren Erkrankungen, wenn sich die Gelegenheit zur Übertragung bieten würde, sich oft ebenfalls als ansteckend erweisen würden. Deswegen brauchten sie selbst noch nicht durch einen echten Ansteckungsstoff entstanden, sondern könnten wirklich in ihren Anfängen durch eine der Menge und Art nach ungeeignete Zusammensetzung der Nahrung auf dem Boden der durch die künstliche Ernährung bedingten und durch die Hitze des Sommers ge-

steigerten Empfänglichkeit des Darmes hervorgerufen sein. Denn jede Veränderung in den Funktionen des Darmes ist verbunden mit einer Veränderung seiner Bakterienflora, und jede Abweichung der letzteren von der Regel übt wieder eine ungünstige Rückwirkung auf die Verrichtungen des Darmes aus. So bleibt es nicht bei der einfachen „Ernährungsstörung", sondern es kommt zu einer Überwucherung dieser oder jener Bakterienarten, unter Umständen zu ihrer Einwanderung in die Darmwand: mit einem Worte zu einer Selbstinfektion. Und nach den Erfahrungen mit anderen Selbstansteckungen z. B. auch mit der sogenannten Kälberruhr, die ja manche Verwandtschaft mit der Säuglingsdiarrhoe besitzt (s. u. Kolibazillen), hat es nichts Wunderbares, wenn die Erreger derselben auch auf andere Personen, in diesem Falle empfängliche Säuglinge, übertragbar werden. Damit ist vorläufig über die Art dieser Erreger noch nichts gesagt. Man könnte sich denken, daß es virulente Rassen von Kolibazillen oder Streptokokken usw., oder aber noch unbekannte Keime wären, die freilich allgemein verbreitet sein müßten und vielleicht nicht auf den Säuglingsdarm beschränkt wären.

Daß es solche unbekannte Erreger von Brechdurchfällen geben muß, dafür haben wir außer den negativen Befunden, die bei manchen Nahrungsmittelvergiftungen erhoben werden, noch Beweise in den Epidemien, die u. a. in Dresden und Berlin beobachtet worden sind, zu Zeiten, wo die Grund- und Flußwasserleitungen dieser Städte wegen Störungen in den Boden- bzw. Sandfiltern keimreiches Wasser lieferten (Meinert, Kruse).

Von den Selbstinfektionen, die dadurch entstehen, daß Darmbakterien an entfernten Stellen des Körpers Krankheiten erzeugen, wird beim Bac. coli die Rede sein.

Schädliche und nützliche Wirkungen der durch die Darmbakterien verursachten Zersetzungen. — Autointoxikationen.

Außer den eben besprochenen Selbstansteckungen (Autoinfektionen) durch Darmbakterien könnten auch Selbstvergiftungen (Autointoxikationen) von ihnen ausgehen. In der Tat kennt man schon lange allerhand Störungen nervöser Art (Unlust, Mattigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Tetanie, selbst Koma, Delirien und Krämpfe) bei gewissen Zuständen des Magens und Darmkanales und führt sie namentlich seit Bouchard auf die Resorption von Zersetzungsprodukten der Darmbakterien zurück.

Da es sich in solchen Fällen meist um Stauungen handelt, die den Inhalt des Verdauungsschlauches treffen, scheint die Annahme nahe zu liegen, daß dabei entweder ungewöhnliche Zersetzungen in ihm vor sich gehen, oder wenigstens die Aufsaugung der gewöhnlichen Zersetzungsstoffe erleichtert werde. Das erstere ist sicher der Fall im Magen beim Krebs. Milchsaure und mit Gasproduktion verbundene Gärungen treten dabei im Mageninhalt auf. „Lange" Bazillen (Boas-Oppler), die dem Bac. acidophilus nahestehen (Rodella) und eben deshalb beim Vorkommen in den Fäzes schwer diagnostisch zu verwerten sind, Bact. aerogenes, Hefen und Anaerobier sind daran beteiligt, Packetkokken (Sarcina ventriculi) wohl nur harmlose Begleiter. Bisher ist es freilich nicht gelungen, in dem zersetzten Mageninhalt

Gifte nachzuweisen, mit denen man etwa Tetanie hätte erzeugen können.

Daß bei der Obstipation eine stärkere Fäulnis im Darm bestände, hat man vielfach durch reichlichere Ausscheidung aromatischer Stoffe, insbesondere von Indol, durch den Harn beweisen wollen. Es sind aber begründete Zweifel darüber entstanden, ob dergleichen Bestimmungen uns wirklich einen richtigen Maßstab für die Darmfäulnis bieten, und ob diese Stoffe die bei der Obstipation beobachteten Störungen erklären. Geradezu im Widerspruch mit der Annahme einer Steigerung der Darmfäulnis bei der Verstopfung scheint die oben schon erwähnte Tatsache zu stehen, daß die Menge der mit den Fäzes ausgeschiedenen Bakterien dabei abnimmt (Strasburger). Auch die Vermutung, der Atrophie der Säuglinge liege eine vom Darm ausgehende Säurevergiftung zugrunde, hat sich bisher nicht beweisen lassen.

Erst recht auf schwachen Füßen steht die Lehre Metschnikoffs, nach welchem der Dickdarm, eben wegen der in seinem Innern vor sich gehenden Fäulnisvorgänge ein für den Menschen und die Säugetiere, die ihn besitzen, gefährliches, lebenverkürzendes Organ sein soll. Sie unterschätzt — von allem anderen abgesehen — offenbar die Fähigkeit des tierischen Körpers zur Abwehr etwaiger ihm aus der Darmfäulnis erwachsender Schäden. Das schließt nicht aus, daß die von Metschnikoff u. a. empfohlene Ernährung mit gewöhnlicher saurer Milch oder Yoghurt u. dgl. bzw. mit Stoffen, die milchsaure Gärung im Darm befördern (Yoghurtbazillen) unter Umständen empfehlenswert sein könnte. Es ist wohl kein Zufall, daß die Erreger der milchsauren Gärung (Streptococcus lacticus, Bacillus bulgaricus und andere „lange“ Milchsäurebazillen) die nächsten Verwandten gewöhnlicher Darmbewohner (Streptokokken, Acidophilus) sind.

Damit kommen wir von selbst zu einer ganz anderen Beurteilung der Darmflora, zu der Vorstellung, daß die durch sie bedingten Zersetzungen einen Zweck, oder wenn man lieber will, einen Nutzen haben könnten. Zunächst könnte derselbe darin bestehen, daß Nahrungsstoffe, die für den Körper sonst wertlos wären, durch die Darmbakterien assimilierbar gemacht würden. Sehen wir uns daraufhin die Tätigkeit der Darmbakterien an, so finden wir, daß sie zum allergrößten Teil energische Zersetzer der Kohlehydrate, nicht des Eiweißes oder Fettes sind. Freilich werden meist nur die Mono- und Disaccharide von ihnen angegriffen, die vom Körper ohne weiteres ausgenutzt werden, aber es gibt doch auch solche, die Dextrine und Stärke (Bact. aerogenes, Buttersäurebazillen) und sogar Gummi und Zellulose angreifen. Gerade die letzteren scheinen für die Ausnutzung der Nahrung von Bedeutung zu sein, weil bisher in den Darmsekreten der Warmblüter keine dieses Polysaccharid lösende Fermente gefunden worden sind, und trotzdem Zellulose im Darm zu beträchtlichen Teilen verschwindet. Über die Art, wie das geschieht, bestehen allerdings sowohl beim Tier wie beim Menschen noch Zweifel. Die früher dafür verantwortlich gemachte Sumpfgasgärung der Zellulose (Hoppe-Seyler, Tappeiner) hat wohl weniger dabei zu sagen, als eine Lösung des Zellstoffs durch Bakterien- oder Protozoenfermente, die aber bisher mit Sicherheit nicht nachgewiesen worden sind (Lohrisch).

Aber nicht bloß durch bessere Ausnutzung gewisser Nahrungsbestandteile können die Kohlehydratvergärer dem Körper dienen,

sondern auch dadurch, daß sie die Fäulnis der Eiweißkörper — durch Säurebildung — beschränken, die Darmperistaltik anregen und das Wachstum von Krankheitserregern im Darm hemmen. Durch solche Erwägungen wird freilich die Frage noch nicht entschieden, ob denn die Darmflora dem Organismus nötig ist. Man hat versucht, sie unmittelbar auf dem Wege des Versuchs zu lösen. Doch widersprechen sich teilweise die dabei gewonnenen Ergebnisse. Nuttall und Thierfelder gelang es, durch Kaiserschnitt ans Licht beförderte junge Meerschweinchen 8—13 Tage lang vollständig keimfrei zu erhalten. Die Tiere behielten dabei ihre Munterkeit und vermehrten ihr Gewicht, ohne daß sich ein Unterschied gegenüber den Kontrolltieren zeigte, die in derselben Weise, aber ohne aseptische Vorsichtsmaßregeln aufgezogen waren. Während man hieraus auf die Entbehrlichkeit der Darmbakterien schließen könnte, haben Schottelius bei Hühnchen, Frau Metschnikoff bei Froschlarven und Moro bei Krötenlarven im Gegenteil eine sehr schlechte Entwicklung bzw. frühzeitigen Tod beobachtet, wenn sie die Tierchen keimfrei aufzogen. Schottelius zeigte ferner, daß die Zugabe von Kolibazillen zur Nahrung das Bild alsbald änderte, indem dann bessere Entwicklung eintrat.

Aus dem Gesagten wird man trotz mancher Zweifel die Schlußfolgerung ziehen dürfen, daß eine bestimmte Zusammensetzung der Darmflora für den Organismus von Wichtigkeit, wenn nicht unentbehrlich ist, und daß jede erhebliche Störung in ihrer Zusammensetzung von schädlichen Folgen begleitet ist (vgl. auch Kolibazillen S. 680).

Nachweis und Eigenschaften der einzelnen Darmbakterien.

Meist hat man keine Gelegenheit, den Inhalt der einzelnen Darmteile frisch vom Lebenden oder Toten zu gewinnen und muß sich daher mit Fäzesuntersuchungen begnügen. Manche entnehmen dieselben durch Einführung eines mit einer seitlichen Öffnung versehenen Glasröhrchens aus dem Mastdarm. Die Prüfung frisch entleerter Fäzes leistet aber bessere Dienste.

Die Kolibazillen und die ihnen nahestehenden Aerogenesbazillen bilden die große Mehrheit der gramnegativen Bazillen des Darminhaltes und wachsen üppig auf allen Nährböden, auf die man Darminhalt bringt. Die ersteren — auf Gelatinestrichplatten — in flachen, meist unregelmäßig umrandeten, die letzteren in dicken, schleimigen, gewöhnlich kreisrunden Kolonien. Über sie und über ihr meist energisches Gärvermögen gegenüber Zuckerarten bringen wir mehr im nächsten Abschnitt.

Die Darmstreptokokken sind im Ausstrichpräparate vom Darminhalt als grampositive rundliche oder lanzettförmige Diplokokken oder als meist kurze Ketten von solchen zu erkennen. Sie gehören zu der Gruppe der „kurzen Streptokokken" oder Milchsäurestreptokokken (Str. lacticus Kruse, auch Str. acidi lactici, früher Bacterium Güntheri Lehmann und Neumann). Dementsprechend wachsen sie auch in viel kleineren Kolonien als die obengenannten Bazillen und werden daher durch sie leicht verdeckt. Im übrigen gedeihen sie (wie diese Bazillen) ebenso gut bei Luftzutritt (auf der Oberfläche von Platten), wie bei Luftabschluß (in der Tiefe der Platten oder in anaeroben Kulturen). Traubenzucker versetzen sie in Milchsäure-

gärung, d. h. säuern sie ohne Gasentwicklung. Meist, aber nicht regelmäßig und in ungleicher Intensität, verändern sie ebenso den Milchzucker und andere Zuckerarten. Daher wird auch Milch sehr häufig von ihnen früher oder später zur Gerinnung gebracht. Eiweiß wird weit schwächer angegriffen, doch kommen Darmstreptokokken vor, die Gelatine verflüssigen. Pathogen sind die Darmstreptokokken für Tiere selbst in großen Gaben gewöhnlich nicht. Rote Blutkörper lösen sie höchstens in geringem Grade (Puppel).

Der Bac. bifidus (Tissier) ist ein Stäbchen, das in seiner Form den Diphtheriebazillen ähnlich ist, aber häufiger als diese geweihartig verzweigt erscheint. Durch die Gramsche Methode mit oder ohne Nachfärbung (mit Neutralrot oder ganz dünnem Fuchsin) ist er daher auch darzustellen und entspricht offenbar dem Hauptteil der Escherichschen grampositiven Bazillen des Säuglingsstuhles, vor allem bei Brustkindern (Fig. 1 und 2). Der Bifidus wächst nur bei völligem Sauerstoffabschluß, und zwar am besten in frisch ausgekochten hohen Röhrchen



Fig. 1. (Nach Basten.) Ausstrich aus Bruststuhl von 6 Tage altem Kind. Gramfärbung.

Fig. 2. (Nach Basten.) B. bifidus. Traubenzuckeragar, 7 Tage alt.

mit Traubenzuckeragar (sogenannten Schüttelkulturen), aus denen er, wenn für genügende Verdünnung gesorgt ist, leicht in Reinkultur zu gewinnen ist. Die Kolonien sind zunächst so klein, wie die von Streptokokken, werden aber nach einigen Tagen größer. Sämtliche Zuckerarten werden in saure Gärung versetzt, ohne das dabei Gasbildung auftritt. Ohne Zuckerzusatz ist gar kein oder nur ein spärliches Wachstum zu erzielen. Eiweiß wird offenbar vom Bifidus nur wenig angegriffen. Im Tierexperiment hat er keine Wirkung.

Der Bac. acidophilus, der den „langen Milchsäurebazillen" (Boas-Oppler, Yoghurtbazillen), dem Bac. vaginalis (Döderlein) usw., nahe verwandt ist, bildet, in Fäzes annähernd ebenso große, aber ebenmäßigere Stäbchen, die im Kuhmilchstuhl so vorherrschen können, daß daneben alles andere zurücktritt. Er färbt sich ebenfalls nach Gram, doch nehmen hier wie beim Bifidus einzelne Exemplare öfters die Gegenfarbe an. Aus Fäzes ist er manchmal auf angesäuerten Zuckeragarplatten, regelmäßiger nach mehrtägiger Vorkultur in (saurer) Bierwürze oder saurer Traubenzuckerbouillon durch Ausstreichen auf Zuckeragarplatten zu erhalten. Die Kolonien sind zart wie die von Streptokokken und treten bald ganzrandig, bald mit

lockigem Rand auf. Dementsprechend erscheinen auch die Bazillen aus Reinkulturen entweder mehr vereinzelt oder in Ketten (Fig. 3. 4. 5). Besonders bei Sauerstoffabschluß, bei dem das Wachstum häufig üppiger ist, werden auch lange Fäden gebildet. Alle Zuckerarten werden gesäuert.

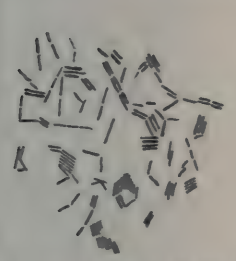


Fig. 3. (Nach Basten.) Bac. acidophilus. Von Traubenzuckeragarplatte, nach 24 Stunden. Etwas unregelmäßige Kolonien.



Fig. 4. (Nach Basten.) Bac. acidophilus. Von Traubenzuckeragarplatte, nach 3 Tagen.

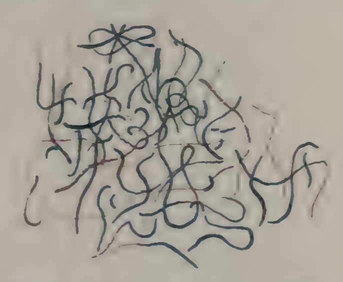


Fig. 5. (Nach Basten.) Bac. acidophilus. Von Traubenzuckeragarplatten, nach 10 Tagen, zerfaserte Kolonien.

Ohne Zuckerzusatz bleibt oft jede Entwicklung aus. Während Bifidus und Acidophilus keine Sporen bilden, tun das die Anaerobier aus der Gruppe der Buttersäurebazillen (B. perfringens Tissier). Sie sind am besten zu gewinnen aus Schüttelkulturen in Zuckeragar mit oder ohne vorherige Erhitzung auf 70—100°.

Literatur über Darmbakterien.

Schmidt, Ad. u. Strasburger, Die Fäzes im normalen und krankhaften Zustande, 3. Aufl., 1910 (zusammenfassendes Werk, allerdings mehr vom klinischen Standpunkte geschrieben. Hier auch die Wägungsmethode für Darmbakterien).
Escherich, Die Darmbakterien des Säuglings. Stuttgart 1886.
Tissier, La flore intestinale du nourrisson. Paris 1900 und Annal. Pasteur 1905.
Moro, Jahrb. f. Kinderheilk. 1905, Bd. LXI.
Sittler, Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. XLVII und Die wichtigsten Bakterientypen der Darmflora des Säuglings. Würzburg 1909.
Passini, Zeitschr. f. Hyg., Bd. XLIX (Darmanaerobier).
Rodella, Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. XLVII (Bac. acidophilus und Verwandte).
Puppel, Zeitschr. f. Hyg. 1912, Bd. LXX (Darmstreptokokken).
Heyde, Beitr. z. klin. Chir., Bd. LXXVI. p. 1 (neueste Arbeit über Perityphlitis, überschätzt aber die Anaerobier. Vollst. Lit.).
Basten, Zeitschr. f. Hyg. 1914, Bd. LXXVII (Untersuchungsmethoden).
Weitere Lit. s. bei Kolibazillen.
Über die Ätiologie der Säuglingsdiarrhoe vgl. auch Kruse und Selter, Gesundheitspflege des Kindes. Stuttgart 1914, S. 391.

Kolibazillen.

Von

Professor Dr. **W. Kruse**, Geheimer Medizinalrat,
Leipzig.

Geschichte und Definition.

Diese Bazillen wurden zuerst von Emmerich, der sie bei Cholera asiatica fand und für deren Erreger hielt und von Buchner genauer beschrieben, dann von Escherich und Weisser mit den gemeinen Darm- und Fäzesbazillen identifiziert (1885). Wahrscheinlich ist auch der von Passet sogenannte Bac. pyogenes foetidus nichts anderes gewesen. Daß in der Tat Kolibazillen auch pathogen werden können, wurde bald gefunden.

Allerdings stellte es sich nach kurzer Zeit mehr und mehr heraus, daß unter dem von Escherich gegebenen Namen Bact. (Bac.) coli commune eine ganze Reihe von Arten oder Abarten geführt wurden, die sich durch Wachstum und Begeißelung, Verhalten zu Zuckerarten, Eiweißzersetzung (Indolbildung) und schließlich durch Serumreaktionen voneinander unterscheiden, und daß Übergänge vom Kolibazillus einerseits zum Typhus-(und Ruhr-)bazillus, andererseits zum Bact. (coli) aerogenes (pneumoniae, acidi lactici, ozaenae, rhinoskleromatis, ,,Kapselbazillen", vgl. diese) vorkommen.

Macht das schon eine scharfe Abgrenzung schwer, so fällt noch mehr dafür ins Gewicht der Umstand, daß viele Merkmale der Kolibazillen in gewissem Grade variabel sind. Es fragt sich unter diesen Umständen, ob es richtig ist, neben dem eigentlichen Bac. coli, wie man es versucht hat, einen Bac. paracoli, metacoli, pseudocoli, monadiformis usw. als besondere Arten oder neben dem ,,typischen" Bac. coli communis oder mobilis einen Bac. coli immobilis, Bac. coli polaris, B. c. anindolicus, B. c. α und β, B. c. mutabilis usw. als Abarten zu unterscheiden.

Da die angegebenen Benennungen sich entschieden nicht allgemeine Anerkennung erworben haben, ja sogar in verschiedenem Sinne gebraucht werden oder aber keine beständige Typen bezeichnen, ist es wohl besser, sie fallen zu lassen und in jedem einzelnen Falle, statt auf die Benennung, den Hauptwert auf eine möglichst genaue Beschreibung der gefundenen ,,Kolibazillen" zu legen, in dem Bewußtsein, daß es sich bei diesen nicht um eine scharf umschriebene Art mit immer gleichen Charakteren, sondern um eine ,,Gruppe" von Bazillen, eine ,,Sammelart" handelt, deren Mitglieder miteinander gewisse Eigen-

schaften gemeinsam haben. Wegen der nachgewiesenen Veränderlichkeit der hier in Rede stehenden Bazillen erscheint es zweckmäßig, diese Eigenschaften nicht allzu sehr zu spezialisieren, und zum Bac. coli zu rechnen alle Stäbchen, die gramnegativ sind, keine Sporen bilden, mehr oder weniger beweglich sind, Gelatine nicht verflüssigen, bei Sauerstoffzutritt und -abschluß wachsen, Trauben- und Milchzucker unter Bildung von niederer Fettsäure, Kohlensäure und Wasserstoff vergären.

Die unbeweglichen Stäbchen mit sonst gleichen Eigenschaften stellt man am besten zum Bac. aerogenes (= acidi lactici), der sich gewöhnlich auch durch seine halbkugeligen, schleimbildenden Kolonien von dem mehr flach mit unregelmäßiger Umrandung wachsenden Kolibazillus unterscheidet. Es ist bei dieser Definition wohl zu beachten, daß manchmal das eine oder andere der genannten Merkmale erst bei fortgesetzter Züchtung auf dem entsprechenden Nährboden erscheint. Weitere Einzelheiten ergibt die Darstellung im folgenden.

Hält man diese Begriffsbestimmung des Bac. coli fest, so würde man alle Bazillen, die Milchzucker (auf die Dauer) nicht unter Säure- und Gasbildung anzugreifen vermögen, die übrigen Eigenschaften aber besitzen, nicht mehr als Kolibazillen zu bezeichnen haben, sondern wie C. O. Jensen es vorgeschlagen hat, als Parakolibazillen oder, was vielleicht empfehlenswerter ist, nach ihren Hauptvertretern als Paratyphusbazillen, zu denen dann als Abarten außer den Bac. paratyphosus A und B, der Bac. p. enteritidis, Bac. p. suipestifer und andere noch nicht benannte pathogene (s. unten Kälberruhr) und nichtpathogene Abarten zu rechnen wären. Trotz ihrer großen Ähnlichkeit untereinander pflegt man die wichtigsten Abarten als besondere „Arten" zu bezeichnen.

Wird auch der Traubenzucker nicht unter Gasbildung vergoren, sondern nur gesäuert, so gelangt man zum Typhusbazillus.

Diesen beweglichen drei Arten entsprächen einigermaßen die unbeweglichen Arten: Bac. aerogenes, pneumoniae, dysenteriae (und pseudodysenteriae).

Mit Rücksicht auf die Variabilitäts(Mutations-)verhältnisse wird man diese Abgrenzung allerdings nur als eine vorläufige zu betrachten haben (vgl. unter Ruhrbazillen bei Paradysenterie S. 640).

Morphologie.

Mittelgroße, meist plumpe, zum Teil fast kokkenähnliche, seltener schlanke oder fadenbildende Stäbchen, deren Beweglichkeit — ungleich dem, was man bei dem Typhusbazillus beobachtet — nur in ganz jungen Kulturen allgemein zu sein pflegt. Gewöhnlich bewegen sich nur einzelne Exemplare, manchmal so wenige, daß man auf dem ersten Blick den Bazillus für unbeweglich zu halten geneigt ist. Die Bewegung wird durch 4—8 rings um den Körper angeordnete Geißeln vermittelt, doch gibt es eine sich durch lebhafte Bewegungen ausgezeichnete Abart (Bac. coli polaris oder monadiformis oder Pseudomonas coli), bei denen man nur eine oder mehrere Polgeißeln findet.

Die Kolibazillen färben sich ziemlich gleichmäßig mit allen Anilinfarben, aber niemals nach der Gramschen Methode. Sie stellen die große Mehrzehl der gramnegativen Stäbchen dar, die man bei Doppelfärbungen mit Gram in Fäzespräparaten zu sehen pflegt, während die namentlich im Säuglingsstuhl überwiegenden grampositiven Bazillen zu den unter den Darmbakterien beschriebenen Bac. bifidus, acidophilus oder den sporenbildenden Anaerobiern des Darmes gehören.

Sporen werden von den Kolibazillen nicht gebildet, wenn auch bei Färbungen manchmal Lücken in der Mitte oder am Ende der Stäbchen erscheinen.

Verhalten in Nährböden.

Die Kolibazillen wachsen sehr üppig auf allen gewöhnlichen Nährböden, erheblich besser, als Typhus- und Ruhrbazillen und auch in weiteren Temperaturgrenzen. Die Eigenschaft bei 45—46° C noch zu gedeihen, benutzt man nach Eijkman zum Nachweis der Kolibazillen im Wasser (s. u. Koliprobe), doch ist das Wachstum hier nicht so üppig, daß man einzelne Individuen noch dadurch nachweisen könnte, auch besitzen viele zur Koligruppe gehörige Bazillen, z. B. die Fäzesbazillen der Kaltblüter, diese Fähigkeit überhaupt nicht.

Sauerstoffzutritt beschleunigt das Wachstum der Kolibazillen, Abschluß der Luft verhindert es aber nicht, man bekommt daher in Stichkulturen eine oberflächliche üppige Ausbreitung und längs dem Stich eine gleichmäßige Entwicklung. So entstehen Nagelkulturen mit kräftigem Kopf. Dieser Kopf bleibt aber flach und wird nicht so dick und halbkugelförmig, wie bei den Stichkulturen der Bac. aerogenes, pneumoniae usw. Ein ähnlicher Unterschied zeigt sich in den Plattenkulturen. Während die tiefen Kolonien bei beiden Arten verhältnismäßig klein, rund oder wetzsteinförmig und kompakt bleiben und nur bei der Aerogenesgruppe dunkel gekörnt erscheinen, werden die oberflächlichen Kolonien sehr groß, sind aber bei den Kolibazillen flächenhaft ausgebreitet und (auf Gelatine) unregelmäßig (weinblattähnlich) umrandet, bei den Aerogenesbazillen wie Tropfen rund und erhaben und dabei schleimig aussehend. Junge Kolonien der Kolibazillen auf Gelatine können bei 50facher Vergrößerung dieselben an die Aderung eines Weinblattes erinnernden Furchen zeigen, wie Typhus- und Ruhrbazillen, doch verwischt sich diese Zeichnung beim Wachstum der Kolonien, das erheblich stärker ist, bald.

Die Gelatine und andere feste Eiweißnährböden werden von Kolibazillen nicht verflüssigt (peptonisiert), doch findet eine tiefergehende Spaltung des Peptons statt, indem außer reichlichen Mengen von Ammoniak häufig Indol gebildet wird. Gegenwart von Zucker (oder Säure) hindert die Bildung des letzteren nach Salkowsky oder Ehrlich leicht nachweisbaren Körpers, der im übrigen auch nicht von allen Rassen der Kolibazillen erzeugt wird (Bac. coli anindolicus).

Zuckerarten verbessern das Wachstum der Kolibazillen, namentlich bei Sauerstoffabwesenheit, erheblich, natürlich aber nur, so weit sie von ihnen angegriffen werden. Das geschieht regelmäßig und am kräftigsten unter Säure- und Gasbildung beim Traubenzucker, dem nach Jensen auch die meisten anderen Hexosen, ferner von den Pentosen Arabinose und von den Zuckeralkoholen namentlich Mannit sich ähnlich verhalten.

Stichkulturen in Agar oder Bouillon bzw. Peptonlösungen mit Zusatz von 1—2% Zucker im Gärungskölbchen eignen sich zum Nachweis der Gärung. Regelmäßig nach unserer Definition der Kolibazillen (s. oben), aber in sehr verschiedener Intensität vergären sie auch den Milchzucker, weswegen die Milch*) durch Kolibazillen bald schon nach 1—2 Tagen, bald viel später zur Gerinnung gebracht wird. Aus demselben Grunde erscheinen die Kolonien auf Conradi-

*) Zweckmäßig in Form von Lakmusmilch zu benutzen. Ähnlich verhalten sich, was Säurebildung anlangt, die Lakmusmolke Petruschkys und, was die Gerinnung anlangt, die Nutrosenährböden (Barsiekow).

Drigalski- und Endo-Agar zwar meist, aber nicht immer nach 24 Stunden rotgefärbt.

Unter den anderen Disacchariden pflegt Malzzucker wie Traubenzucker zersetzt zu werden, doch sind neuerdings Abarten bekannt geworden, die nicht dazu imstande sind, während sie Rohrzucker vergären (Bahrs „Pseudokolibazillen"). Da Rohrzucker nur von einem Teil der Kolibazillen angegriffen wird, kann man zwei große Gruppen von Kolibazillen (α und β Th. Smith, A und B Jensen) danach unterscheiden und diese etwa wieder mit Jensen, je nachdem sie Sorbose, Rhamnose, Xylose, Glyzerin, Dulzit und Adonit zersetzen, unterteilen. Die hierdurch gekennzeichnete Mannigfaltigkeit der Koliabarten erscheint allerdings dadurch in einem anderen Lichte, daß das Gärvermögen offenbar recht veränderlich, namentlich auch der Mutation unterworfen ist.

Dextrin wird von Kolibazillen nur kümmerlich, Stärke gar nicht angegriffen, im Gegensatz zu den Aerogenesbazillen. Auf Kartoffelscheiben wachsen daher die letzteren in üppigen, von Glasblasen durchsetzten Rasen, die ersteren mit ziemlich flachen, bräunlichen Wucherungen.

Die bei der Gärung des Zuckers durch Kolibazillen entstehenden Gase bestehen etwa zu gleichen Teilen aus Kohlensäure und Wasserstoff, doch erscheint meist Wasserstoff im Überschuß, weil Kohlensäure im Nährboden gelöst bleibt (Friebes). Der Bac. aerogenes und der Bac. cloacae, der namentlich im Wasser, Mehl u. dgl. häufig anzutreffen ist und sich von dem sonst ähnlichen Bac. coli übrigens durch (langsame) Verflüssigung der Gelatine unterscheidet, erzeugen dagegen Kohlensäure im Überschuß.

Nitrate werden von Kolibazillen zu Nitriten, Farbstoffe, wie Indigo, Lakmus, Methylenblau in Stichkulturen zu Leukoprodukten reduziert. Der dunkelrote Rothbergersche Neutralrottraubenzuckeragar wird durch Koli- (und Paratyphus-)bazillen unter starker Gasbildung im Stich gelbrot fluoreszierend und schließlich farblos, durch Typhus- (und Ruhr-) bazillen nicht verändert. Auf Platten mit Farbstoffen tritt die Reduktion nicht ein, sie werden aber, soweit sie säureempfindlich sind, durch die von den Kolibazillen gebildete Säure verändert. Darauf beruht die Verwendung des Milchzuckerlakmusagar (Conradi-Drigalski) und Milchzucker-Sulfit-Fuchsinagar (Endo) zur Typhus- und Ruhrdiagnose. Auf beiden wachsen Kolibazillen rot.

Widerstandsfähigkeit.

Die Kolibazillen sind, weil sie keine Sporen bilden, nicht sehr widerstandsfähig gegen schädliche Einflüsse, werden also z. B. schon durch Temperaturen von 55—65°, wenn sie 15—60 Minuten einwirken und durch scharfes Trocknen abgetötet. Im allgemeinen sind sie aber resistenter gegen antiseptische Mittel, wie die ihnen verwandten pathogenen Bakterien (Typhus- und Ruhrbazillen), überwuchern sie also in Mischkulturen und halten in Reinkulturen länger aus. Einzelne Antiseptika, wie Koffein und Malachitgrün, machen aber eine Ausnahme, indem sie Kolibazillen schneller bzw. in verdünnteren Lösungen schädigen, als Typhusbazillen. Darauf beruht ihre Verwendung zur Herauszüchtung der letzteren aus Fäzes oder Wasser.

Veränderlichkeit.

Die bisherige Darstellung lehrt, daß die Kolibazillen schon allein, wenn man ihre morphologischen und kulturellen Eigenschaften betrachtet, kein durchaus gleichmäßiges Bild ergeben. Man ist daher ge-

neigt, sie in eine ganze Reihe von Abarten, Varietäten oder Rassen aufzulösen, wenn man sie nicht als Sammelname für zahlreiche verschiedene Arten auffassen will. Die weiter unten zu besprechenden Unterschiede in ihrem Verhalten zum Tierkörper gehen nach derselben Richtung. Es fragt sich aber, wie weit alle diese Differenzen dauerhaft, die Varietäten also beständig sind. In dieser Beziehung liegen schon mancherlei Erfahrungen vor, die uns Vorsicht gebieten. Nicht allein ist es einzelnen Forschern gelungen, bei fortgesetzter Züchtung eines frisch isolierten Kolistammes in den gewöhnliche Nährböden Abänderungen derselben in den pathologischen und kulturellen Merkmalen zu beobachten, sondern auch durch absichtliche Beeinflussung das gleiche zu erzielen, z. B. durch Darreichung bestimmter Nährstoffe, wie Rohr- oder Milchzucker das anfangs mangelhafte oder gar fehlende Gärvermögen zu steigern oder hervorzurufen.

Besonders überraschend war die Mitteilung Massinis, die von zahlreichen Seiten bestätigt worden ist, daß Bazillen, die ursprünglich auf den Milchzuckerplatten (Conradi-Drigalski, Endo) blaue bzw. farblose Kolonien bildeten, nach einigen Tagen in manchen Kolonien rote „Knöpfe" entwickeln, d. h. die Fähigkeit Milchzucker zu säuern, gewinnen und davon abgeimpft, diese Fähigkeit festhalten. Wenn die Veränderung hier scheinbar plötzlich und nur bei einzelnen Individuen einer Kultur auftritt, also als „Mutation" angesprochen werden konnte (Bact. coli mutabile), so erscheint sie in anderen Fällen mehr gleichmäßig und allmählich. Z. B. ist es ganz gewöhnlich, daß Bazillen, die man aus Harn bei Bakteriurie züchtet, zwar zunächst auf der Drigalski-Platte blau wachsen (ohne Knöpfe zu bilden) und in der ersten Generation, die man davon abgestochen hat, Traubenzucker nicht vergären sowie Milch nicht zur Gerinnung bringen, in den folgenden Generationen das aber nachholen, kurz gesagt also zunächst typhusähnlich, später koliähnlich wachsen. Bei den Ruhrbazillen wurden ferner die merkwürdigen Tatsachen erwähnt, aus denen man folgern könnte, daß Pseudodysenteriebazillen sich in „Kolibazillen" (besser Paradysenteriebazillen) verwandeln. Auch praktisch sind derartige Beobachtungen natürlich sehr wichtig, weil man sie kennen muß, um Verwechslungen zu vermeiden.

Aus dem Gesagten folgt, daß man sich ebenso sehr hüten muß, „Koli-" oder „Parakoli-" oder „typhusähnliche" Bazillen irgendwelchen Ursprungs auf Grund flüchtigen Studiums miteinander zu identifizieren, als sie voneinander toto coelo zu trennen. Nur eine gründliche Feststellung aller Eigenschaften, insbesondere auch das später zu besprechende Verhalten im spezifischen Blutserum berechtigt zu dem einen oder anderen.

Verhalten im Körper.

Im vorstehenden Abschnitt (Darmbakterien im allgemeinen) haben wir gesehen, daß Kolibazillen zu den gewöhnlichen Bewohnern des Darmes gehören und dort wahrscheinlich neben den anderen Mitgliedern der Darmflora eine teils nützliche, teils schädliche Bedeutung für den Körper haben. Hier wird uns wesentlich die pathogene Rolle der Kolibazillen beschäftigen, die keine geringe ist. Sind doch derartige Bakterien nicht nur im erkrankten Darm und in dessen nächster Nachbarschaft, im Peritoneum, sondern auch in allen möglichen fernerliegenden Organen, wie in den Gallenwegen, dem Urogenitalsystem, der Haut, den Lungen, der Schilddrüse, dem Auge und Ohr, dem Hirn und seinen Häuten, bei Allgemeinerkrankungen im Blut gefunden und mit Wahrscheinlichkeit als Erreger angesprochen worden. Es fragt sich jetzt, welcher Herkunft diese Keime sind, und durch welche Eintrittspforten sie in die Gewebe hineinkommen. Nach unserer a. a. O.

wiedergegebenen Auffassung wird es sich in der Mehrzahl der Fälle um Selbstansteckungen handeln, die vom Darm ausgehen. Wir haben aber an derselben Stelle schon hervorgehoben, daß diese gewöhnliche Entstehungsart nicht ausschließt, daß von den einmal entwickelten Krankheitsfällen aus gelegentlich eine Übertragung auf andere Personen, d. h. eine Fremdinfektion stattfinden könnte. Bei Darmkatarrhen der Menschen und der Tiere (Kälber) hat man allen Anlaß, dergleichen anzunehmen (s. u.). Infektionen von außen könnten aber auch erfolgen, ohne daß man als ursprüngliche Quelle Selbstansteckung anzunehmen hätte, wie es bei anderen echten Infektionskrankheiten, z. B. Typhus, Paratyphus und Ruhr der Fall ist. An sich ist es durchaus nicht unwahrscheinlich, daß es unter den eigentlichen Kolibazillen derartige streng pathogene Formen gibt. In der Tat wollen manche Forscher die Kälberruhr, die wir mit C. O. Jensen wesentlich als Selbstinfektion betrachten, in allen Fällen auf echte Infektion zurückführen. Es bestände dann die Aufgabe darin, die Quellen derselben festzustellen. In dieser Beziehung bestehen allerhand Möglichkeiten. Zunächst beherbergen nicht bloß die Menschen, sondern auch die Tiere, nicht bloß die Warmblüter, sondern auch die Kaltblüter regelmäßig Kolibazillen in ihrem Darm. Es scheint aber fast, als ob Kolibazillen auch außerhalb des Darmes weit verbreitet, fast „ubiquitär" seien. Findet man sie doch z. B. in fast allen Wässern, im Boden, im Mehl und Teig, in faulen Früchten, in der Marktmilch. Allerdings ist ihre Anzahl sehr ungleich und z. B. im Wasser um so geringer, je besser dasselbe ist. Man könnte deshalb sogar behaupten, die Kolibazillen, die im Wasser gefunden würden, stammten in letzter Linie immer aus Verunreinigungen des Bodens oder der Brunnenwandungen mit Fäzesbestandteilen, also mit Darmbakterien. Sicher ist das indes keineswegs. Auch der Einwurf, daß es sich zum sehr großen Teil bei den oben genannten Befunden von Kolibazillen in der Außenwelt gar nicht um echte Kolibazillen handele, ist erwägenswert, aber nicht durchschlagend. Allerdings ist durch Eijkman u. a. nachgewiesen, daß die Kolibazillen des Warmblüterdarmes in der Regel bei 45—46° wachsen, die der Kaltblüter und viele anderen Ursprungs dagegen nicht. Auch unterscheiden manche Forscher nicht genügend zwischen Kolibazillen und Bakterien der Gruppe des Bac. cloacae, die sonst zwar ihnen verwandt sind, sich aber durch ihr mehr oder weniger ausgeprägtes Verflüssigungsvermögen und die vorwiegende Kohlensäurebildung (s. o.) auszeichnen. Noch häufiger werden mit den Kolibazillen zusammengeworfen die Mitglieder der Paratyphusgruppe („Parakolibazillen"), gelegentlich auch solche Bakterien, die durch das Fehlen jeder Gasentwicklung mehr den Typhus- und Ruhrbazillen verwandt sind oder gar wie die jedes Gärvermögens bare, streng aerobe Gruppe des Bac. alcaligenes außer den morphologischen Verhältnissen und den Kolonien auf Gelatine nichts mit den Kolibazillen gemeinsam haben. Auf der anderen Seite begegnet man dem gleichen Fehler auch bei Beschreibung der pathologischen Befunde bei Menschen und Tieren. So sprechen manche Forscher von „Kolisepsis" und „Kolizystitis" wo Bazillen gezüchtet werden, die große Ähnlichkeit mit Typhus- oder Ruhrbazillen haben. In manchen Fällen von Kolizystitis finden wir nach Hilgers sogar sicher Pseudodysenteriebazillen. Eine genaue Trennung der einzelnen Formen tut also gewiß not. Weiter wird man aber auch an die zum Teil

sicher nachgewiesene Veränderlichkeit der für die Kolibazillen charakteristischen Merkmale denken und sich das früher empfohlene, längere Zeit fortgesetzte Studium der isolierten Kulturen vor ihrer endgültigen Bezeichnung zur Regel machen müssen.

Hält man sich diese Veränderlichkeit des Typus vor Augen, so wächst natürlich die Wahrscheinlichkeit, daß die von uns als Selbstinfektionen mit den eigenen Darmbakterien angesehene Fälle öfters nichts weiter sind als echte Infektionen mit fremden Bakterien.

Eingangspforten.

Für die von außen erfolgenden Infektionen mit Kolibazillen kommen wahrscheinlich dieselben Eingangspforten in Betracht, wie für die ihnen verwandten Paratyphus-, Typhus- und Ruhrbazillen, d. h. allermeist wohl die Einführung durch den Mund und das Eindringen durch die Darmschleimhaut. Bei der Selbstansteckung wird man gewöhnlich an den gleichen Weg zu denken haben, wofür spricht, daß schon normalerweise, wenn auch in geringer Zahl, neben anderen Darmbakterien auch Kolibazillen in den Mesenterialdrüsen zu finden sind (Selter) und nach manchen Forschern sogar ein Übergang ins Blut erfolgt.

Über die weiteren Wege der Infektion s. u. bei der Harninfektion.

Disposition.

Wenn man die Koliinfektionen der Hauptsache nach als Selbstansteckungen auffaßt, so ist damit schon gesagt, daß die Gelegenheitsursachen bzw. die Anlagen zur Erkrankung für deren Entstehung den Ausschlag geben. Traumatischer Art sind dieselbe bei der Perforationsperitonitis, Stauungen in den Gallen- und Harnwegen begünstigen deren Heimsuchung, Verstopfungen, Verlagerungen, die als Kreislaufhindernisse wirken oder angeborene Hinfälligkeit des Gewebes sind vielleicht Ursachen zur Appendizitis; Störungen der Verdauung, die durch Überfütterung, verdorbene oder ungeeignete Nahrungsmittel, allgemeine und örtliche Wirkung der Sommerhitze veranlaßt werden, verändern die Darmflora, schädigen das Darmepithel und rufen Enteritis in allen ihren, namentlich für das Säuglingsalter so gefährlichen Formen hervor.

Schon bestehende Infektionen anderer Art, namentlich solche der Verdauungswege, wie Typhus, Ruhr und Cholera werden ebenfalls den Darmbakterien Eintrittswege eröffnen bzw. durch Schwächung der örtlichen und allgemeinen Widerstandskraft ihr Fortkommen im Innern der Gewebe ermöglichen. Auch der Erkältung kommt wohl ein ähnlicher Einfluß zu (s. u. bei der Urininfektion). Wie aus unserer früheren Darstellung S. 660 ff. folgt, spielen die hier aufgeführten Verhältnisse überhaupt bei der Selbstinfektion durch Darmbakterien eine Rolle. Daß in dem einen Falle aber Streptokokken, in einem anderen Anaerobier, im dritten unsere Kolibazillen und unter den letzteren, wieder bald diese, bald jene Varietät die Oberhand gewinnen, mag teils daran liegen, daß sie zufälligerweise am Orte der Gefahr teils an Zahl, teils an aggressiver Kraft überwiegen.

Wo die Infektion von außen kommt, wird die Disposition unter Umständen von ähnlicher Bedeutung sein. Insbesondere gilt das für

die Erkrankungen der Verdauungswege, für die unter den Säuglingen in erster Linie immer wieder die künstlich genährten geneigt sind, und zwar um so mehr, je jünger sie sind und um so eher, je heißer es ist. Bei der Kälberruhr beschränkt sich die Krankheitsanlage sogar auf die ersten Tage nach der Geburt.

Koliinfektionen im einzelnen. Kälberruhr.

Wir beginnen die Einzelbeschreibung der Koliinfektionen mit der sogenannten Kälberruhr, weil die Verhältnisse hier am durchsichtigsten liegen. Sie ist eine mehr oder weniger starke Erkrankung des gesamten Darmkanals bei neugeborenen Kälbern, die, nach den bakteriologischen Befunden und Tierversuchen C. O. Jensens zu urteilen, durch zahlreiche Bakterienarten — u. a. auch Pneumokokken, Proteus-, Abortus-, Pyozyaneus-, Aerogenes-, Paratyphus- (Parakoli-, Enteritidis-)bazillen —, vor allem aber durch Kolibazillen hervorgerufen wird.

Diese gehören zahlreichen Varietäten an, die sich durch ihr Verhalten zu Zuckerarten, Indolbildung und Serumreaktionen voneinander unterscheiden, aber bei einem und demselben Seuchenausbruch miteinander übereinzustimmen scheinen. Die Bazillen finden sich meistenteils schon während des Lebens in den inneren Organen und im Blut, selten dringen sie vom Darm aus, wo sie nie fehlen, nur bis in die Gekrösdrüsen vor. Durch Verfütterung von Reinkulturen gelingt es, die Krankheit auf Spankälber zu übertragen, doch spricht die Tatsache, daß die Seuche öfters allem Anschein nach, ohne daß eine Ansteckung nachweisbar wäre, ausbricht und daß neugeborene Kälber mit ähnlichen Befunden erkranken, wenn sie mit gekochter Milch ernährt werden, oder wenn ihr Darm durch Eingabe von Kreolinlösung u. dgl. künstlich gereizt wird, und schließlich die Mannigfaltigkeit der bakteriologischen Befunde, dafür, daß die normal im Darm befindlichen Kolibazillen unter gewissen Bedingungen virulent werden, oder, was keinen wesentlichen Unterschied in der Auffassung ausmacht, daß virulente Keime sich zwar gewöhnlich in geringer Zahl im Darm der Kälber befinden, aber erst unter besonderen Verhältnissen die harmlose Darmflora überwuchern. Man wird beides als Selbstinfektion bezeichnen dürfen, wodurch nicht ausgeschlossen wird, daß die einmal virulent gewordenen bzw. zur Vorherrschaft gelangten Kolibazillen bei gesunden Tieren die gleiche Krankheit erzeugen, also als äußere Infektionserreger wirken.

Sommerdiarrhoe. Cholera infantum.

Die schon im vorigen Abschnitt besprochene Sommerdiarrhoe mit ihrer schlimmsten Form, der Cholera infantum, hat manche Ähnlichkeit mit der Kälberruhr und ist darum schon seit längerer Zeit als endogene oder Autoinfektion — in erster Linie mit Kolibazillen — betrachtet worden. Die neuerdings von Bahr im Laboratorium Jensens vorgenommenen Untersuchungen haben in der Tat, was die Mannigfaltigkeit der Bakterien*), namentlich aber auch, was die Befunde von Kolibazillen im Darm und Urin, in den Organen und im Blut anlangt, zu ganz analogen Ergebnissen geführt. Doch fehlt hier aus erklärlichen Gründen die Bestätigung der Pathogenität dieser Bazillen

*) Außer Kolibazillen vom Typus A und B sowie „Pseudokolibazillen", die Milch- und Rohrzucker, aber keinen Malzzucker vergären, wurden „Parakolibazillen", die Trauben- und Malzzucker, und recht häufig auch „Metakolibazillen", die nur Traubenzucker vergären, gefunden. Streptokokken spielten nur eine geringe Rolle, Proteus und andere Bazillen fast gar keine. Auf Anaerobier, die nach anderen Untersuchern auch eine gewisse Bedeutung haben, wurde anscheinend nicht geprüft.

durch den Fütterungsversuch am Menschen. Solche bei Tieren hatten, was nicht wunder zu nehmen braucht (s. u.), keinen Erfolg.

Ferner vermissen wir die Feststellung, daß die in einem und demselben Fall aus verschiedenen Teilen der Leiche gezüchteten Kolibazillen derselben Art angehören. Es genügt dabei nicht, wie Bahr es tut, allein das Gärvermögen gegenüber verschiedener Zuckerarten zu vergleichen, sondern auch die Serumreaktionen müßten übereinstimmen (s. u.). So großen Wert auf das Vorkommen der Kolibazillen in den inneren Organen zu legen, wie Bahr und Jensen, geht auch wohl nicht an, denn auch diese könnten wie andere Darmbakterien post mortem oder schon in der Agone eingewandert sein. Leider ist das ein nur zu oft beobachtetes Vorkommnis, das die Bedeutung der bakteriologischen Leichenuntersuchung sehr herabsetzt. Da auch über die Serumtherapie noch nicht so günstige Erfahrungen vorliegen, wie bei der Kälberruhr (s. unten), wird man die Frage nach der Ursache der Sommerdiarrhoe und Cholera infantum noch nicht als gelöst ansehen dürfen.

Cholera nostras.

Auch die Cholera nostras der Erwachsenen hat man versucht, auf Kolibazillen zurückzuführen. Hin und wieder, insbesondere in einzelnen Fällen von Nahrungsmittel- bzw. Fleischvergiftungen hat man diese Ansicht auch stützen können durch Tierversuche (s. unten), die ähnlich ausfielen, wie die mit den gewöhnlichen Fleischvergiftern der Paratyphusgruppe. Indessen ist damit ein sicherer Beweis noch nicht geliefert. Heutzutage können wir uns auch nicht mit der Schlußfolgerung Kamens einverstanden erklären, daß die Kolibazillen, die er gleichzeitig aus Fällen von Sepsis bei Neugeborenen (Winckelscher Krankheit?) und aus Trinkwasser züchtete, miteinander in Zusammenhang gestanden hätten, wenn auch aus diesen und anderen Mitteilungen, nach denen schon während des Lebens Kolibazillen aus dem Blute gezüchtet wurden, erhellt, daß derartige Keime gelegentlich schwere Allgemeinerkrankungen, nicht nur bei Kindern, sondern auch bei Erwachsenen (z. B. im Wochenbett) erzeugen können.

Peritonitis.

In manchen Fällen gehen solche aus von den gewöhnlich harmloser verlaufenden Organinfektionen durch Kolibazillen, die besonders häufig das Peritoneum, die Gallen- und Harnwege befallen und der Regel nach sicher Autoinfektionen darstellen. Dieses Verhältnis drückt sich am klarsten aus bei den allgemeinen oder beschränkten peritonitischen Erkrankungen, indem hier die Beziehungen zum Darm offensichtlich sind und auch darin zutage treten, daß in dem teils jauchigen, teils eiterigen Exsudat die Kolibazillen allermeist mit anderen Darmbakterien (Streptokokken, Anaerobiern) vergesellschaftet sind. Bei Gelegenheit der Perforationsperitonitis und Perityphlitis haben wir davon schon gesprochen.

Cholezystitis und Cholangitis.

Der Zusammenhang mit dem Darm ist auch bei den ebenfalls sehr häufigen Erkrankungen der Gallengänge und -blase von vornherein gegeben, zumal da schon normalerweise gar nicht selten vereinzelte Darmbakterien in der Galle vorkommen. Stauungen im Gallenabfluß scheinen diese zum Wachstum bzw. zur stärkeren Einwanderung zu veranlassen. Daraus entwickelt sich dann ein Reizungszustand (Katarrh) der Schleimhaut, der oft zur Bildung von Gallen-

steinen führt. Diese ihrerseits können die Stauung und Bakterienwucherung und damit auch die Krankheit verstärken: es kommt dann zur Vereiterung der Gallenblase, seltener der Gallengänge und Leber. Die Tatsache, daß meist Koli- (und Aerogenes)-bazillen gefunden werden, schließt nicht aus, daß auch andere Bakterien sich beteiligen, die zum Teil nicht aus dem Darm, sondern aus dem Blute einwandern (s. Typhus und Paratyphus).

Bakteriurie, Zystitis, Pyelitis, Nephritis.

Im Urin, der im gesunden Zustande bakterienfrei ist, werden nicht selten Bakterien in größerer Menge ausgeschieden. Geschieht das ohne deutliche Entzündungserscheinungen seitens der Harnwege, so spricht man von Bakteriurie, sonst je nachdem von Zystitis, Pyelitis, Nephritis oder Zystopyelitis und Pyelonephritis. Unter den im Harn auftretenden Bakterien spielen Kolibazillen oder ihnen nahestehende Bakterien eine große, allerdings nicht die einzige Rolle, da häufig mit ihnen oder auch statt ihrer Pneumo-, Strepto- oder Staphylokokken, selten Proteus u. dgl., bei Personen, die Typhus oder Paratyphus haben oder gehabt haben, deren Erreger gefunden werden. Verhältnismäßig häufig zeigen die Kolibazillen, die aus Harn gezüchtet werden, zunächst eine Abschwächung ihres Gärungsvermögens (s. o. S. 672), so daß man glauben könnte, es mit anderen Bakterienarten zu tun zu haben. Ihre Fortzüchtung deckt aber ihre Natur auf. In anderen Fällen haben die Kulturen die Merkmale (Unbeweglichkeit, schleimige Kolonien) des Bac. aerogenes; nicht gar zu selten zeigen das Verhalten gegenüber den Zuckerarten und die Serumreaktion, daß wir es mit Pseudodysenteriebazillen zu tun haben (Hilgers).

Über die Entstehung der Urininfektion ist viel gestritten worden. Für die Einwanderung der Keime von der Harnröhre aus sprechen, abgesehen von den Fällen, die augenscheinlich nach Katheterisierung, Operation u. dgl. entstehen, verschiedene Gründe, zunächst der Umstand, daß in der normalen Harnröhre unter anderen Keimen gelegentlich auch Kolibazillen gefunden worden sind. Ferner ist nicht zu leugnen, daß weibliche Personen vorwiegend von der Urininfektion befallen werden. Bei diesen wäre am ehesten eine Überwanderung der Darmbazillen vom After her möglich. Schließlich ist auch die Tatsache bemerkenswert, daß sich bei Kindern die Kolizystitis nicht selten an diarrhoische Erkrankungen bzw. Dickdarmaffektionen anschließt (Escherich), bei denen eine Beschmutzung der Harnröhrenmündungen erleichtert ist. Die gleichzeitige Existenz von Dickdarmerkrankungen soll nach einer zweiten Erklärung allerdings insofern von Bedeutung sein, als durch Geschwüre im Mastdarm das Hindurchwuchern von Darmbakterien durch das Beckenbindegewebe hindurch, also eine Infektion der Blase auf dem Lymphwege ermöglicht werde. Eine dritte Art der Ansteckung der Harnorgane wäre die hämatogene. Sie ist für alle die zahlreichen Fälle die naheliegende, in denen die Erkrankung in den oberen Harnwegen beginnt. Die Voraussetzung ist natürlich, daß die infizierenden Keime vorher schon zu irgendeiner Zeit im Blutstrom kreisten. Experimentelle Stützen hat man für alle drei Infektionsmöglichkeiten beigebracht. Dabei hat sich regelmäßig gezeigt, daß die Urininfektion nur dann erfolgte, wenn das Haften der Infektion durch Hindernisse in der Abführung des Urins, Verletzungen der Schleimhaut, Erkältungen befördert wurde. Gerade das sind aber erfahrungsgemäß Einflüsse, die auch unter natürlichen Verhältnissen eine Harninfektion begünstigen. Wir erinnern in erster Beziehung namentlich an die während der Gravidität bzw. nach der Entbindung auftretende Fälle.

Andere Koliinfektionen.

Außer den hier genannten Organen, die häufig befallen werden, gibt es kaum ein anderes, in dem nicht gelegentlich eine Koliinfektion

beobachtet wäre. Meist verlaufen sie unter Eiterung, häufig sind es Mischinfektionen. Für ihre Entstehung kommt wohl allermeist eine Selbstansteckung vom Darm aus in Frage, wenn auch die Bedingungen für diese im einzelnen oft nicht klar liegen.

Tierpathogenität.

Die Virulenz der Kolibazillen wechselt außerordentlich. Mäuse sterben nach interperitonealer Einverleibung von 0,1—1,0 frischer Bouillonkultur in 1—8 Tagen oder sie überleben. Je früher der Tod eintritt, desto reichlicher zeigen sich die Bakterien, weiter reichlicher in der Bauchhöhle als in dem Blut. Noch deutlicher macht sich die Beschränkung auf die Impfstelle bei Meerschweinchen und namentlich bei Kaninchen bemerkbar. Letztere bekommen bei subkutaner Impfung nur Abszesse. Der Darm erscheint bei der tödlichen Infektion gewöhnlich mehr oder weniger entzündet. Manche Kolistämme vermögen auch nach Verfütterung hämorrhagische Enteritis und Allgemeininfektion bei Mäusen hervorzurufen (B. Fischer). Nach vorheriger Unterbindung der Harnröhre, des Ureters oder des Ductus choledochus erzeugt Einspritzung von Kolibazillen in die Harnblase, das Nierenbecken, die Gallenwege Zystitis, Pyelonephritis oder Angiocholitis.

Beziehungen zwischen Menschenpathogenität und Tierpathogenität sind oft behauptet worden, lassen sich aber kaum allgemein beweisen. Virulenzverlust bei Fortzüchtung und Steigerung bei Tierpassage ist auch hier gewöhnlich.

Giftigkeit.

Wenn auch ein Teil der Krankheitserscheinungen bei Tieren sich dadurch erklärt, daß die Kolibazillen sich in ihnen vermehren, so bedarf es doch nicht immer dieses Wachstums, d. h. einer Infektion, um Schaden zu stiften, denn die Bazillen enthalten in ihren Leibern Giftstoffe, die auch, nachdem sie abgestorben oder abgetötet sind, zur Wirkung gelangen. Bei intraperitonealer Einspritzung erhält man z. B. dieselben Erscheinungen der Endotoxinvergiftung wie mit dem Gift von anderen, z. B. Cholerabazillen. Einzelne Kolistämme, die vielleicht mit Fleischvergiftungen zu tun haben, bilden ähnliche hitzebeständige Gifte, wie Enteritisbazillen.

Immunität und Serumreaktionen.

Gegen Kolibazillen läßt sich auf den bekannten Wegen leicht eine Immunität hervorrufen, wobei alle Arten von Immunkörpern, wenn auch nicht regelmäßig mit gleicher Sicherheit, gebildet werden. Am meisten empfiehlt sich zu ihrer Gewinnung die intravenöse Behandlung von Kaninchen mit steigenden Gaben bei 60—70° C abgetöteter Agarrasen. Die Immunität wie die Immunkörper sind spezifisch für die Rasse, durch die sie erzeugt werden. So kann man durch die Agglutinationsreaktion zeigen, daß es in jedem Darm, in jeder Fäzesprobe verschiedene Kolirassen gibt, die sich sonst in ihrem Verhalten (z. B. gegen Zuckerarten) nicht unterscheiden.

Die Spezifizität schließt natürlich hier wie in anderen Fällen nicht aus, daß sich Kolibazillen verschiedener Rassen und Kolibazillen mit Typhusbazillen u. a. in ihren Immunkörpern gegenseitig oder einseitig beeinflussen. So wird Mit-

agglutination von Kolibazillen durch Typhusserum und von Typhusbazillen durch Koliserum öfters beobachtet. Auch im Normalserum finden sich nicht selten Antikörper gegen Kolibazillen, so daß man manche Rassen sogar in Verdünnungen von 1:100 und mehr agglutinieren sieht. Weil in solchen Fällen zufällig nur das Blutserum derjenigen Person geprüft wurde, in dessen Stuhl sich das betreffende Kolibakterium fand, ist man zu dem Fehler verführt worden, die Kolibazillen des Darmes erzeugten in ihren Wirten schon normalerweise Agglutinine, sie wären für diese in gewissem Grade spezifisch. Das ist aber nicht der Fall.

Diese Erfahrungen sind zu beachten, wenn man Serumreaktionen zur Diagnose von Kolibazillen und zur Feststellung ihrer pathogenen Bedeutung benutzen will. Immer ist durch reichliche Kontrollen einerseits das Verhalten des Krankenserums zu Typhus-, Paratyphus-, Ruhrbazillen, andererseits das von Normalserum zu den verdächtigen Bazillen gleichzeitig zu prüfen. Neuerdings hat man mehrfach festgestellt, daß Kolibazillen aus dem Darm bei Typhus, Paratyphus, Ruhr und Cholera in für diese Erreger spezifischem Blutserum zum Teil sehr stark agglutiniert werden. Durch Züchtung von Kolibazillen in Reinkultur jener Erreger läßt sich eine solche „Paragglutination" künstlich hervorrufen (Ph. Kuhn).

Wiederholt hat man durch die positive Serumreaktion im Serum der Kranken mit großer Wahrscheinlichkeit den Nachweis führen können, daß in Krankheitsprodukten, namentlich bei Harninfektion gefundene Kolibazillen zu der Erkrankung in spezifischer Beziehung standen.

Selbstverständlich wurde damit aber noch keineswegs entschieden, ob die betreffenden Kolibazillen primäre oder nur sekundäre Infektionserreger waren, denn auch, wenn sie erst nachträglich in das Körpergewebe eingewandert sind, werden Kolibazillen Immunkörperbildung anregen können. Umgekehrt wird man aus den Fällen von spezifischer Serumreaktion noch nicht folgern dürfen, daß die gefundenen Bazillen für die Krankheit gleichgültig waren. In sehr akuten Fällen ist z. B. die Zeit für eine Immunkörperbildung zu kurz. In anderen werden durch die Koliinfektion, wie manchmal beim Tier, gar keine Antikörper gebildet. Es empfiehlt sich übrigens in solchen Fällen nicht bloß auf Agglutination zu prüfen, sondern auch auf Komplementbindung, da manchmal bei Koli- wie bei Aerogenesinfektion zwar Reagine, aber keine Agglutinine gebildet werden.

Eine Identifizierung der in inneren Organen vorhandenen Kolibazillen mit solchen des Darmes ist gewöhnlich nicht möglich, das beweist aber bei der Mannigfaltigkeit der Koliflora des Darmes nichts gegen den Ursprung der Infektion aus dem Darm.

Prophylaxe und Therapie.

Nur gegenüber den durch Übertragung von außen entstandenen Koliinfektionen wird man mit den gewöhnlichen Mitteln der Prophylaxe — Isolierung, Desinfektion u. dgl. — Erfolg haben. So kann man z. B. zwar nicht das Vorkommen einzelner Fälle von Kälberruhr, aber doch deren Ausbreitung verhindern durch Aufziehen der neugeborenen Kälber in besonderen Kästen, die nach ihrer Benutzung sorgfältig gereinigt werden. Dieselbe Krankheit glaubt man aber auch öfters durch Impfung mit einem — am besten multivalenten — Koliimmunserum einschränken zu können (Jensen). Freilich wird alles davon abhängen, ob das Serum gerade den Kolistamm, der die Infektion verursacht, beeinflußt.

Zur Bekämpfung der Selbstinfektion mit Kolibazillen steht uns kein anderes Mittel zur Verfügung als die Gelegenheitsursachen zur Erkrankung zu beseitigen. Man wird aber gerade dadurch viel ausrichten können, z. B. bei der Sommerdiarrhoe und der Cholera infantum.

Ähnliches gilt auch für die Therapie. Die Behandlung der Cholera infantum mit multivalentem Koliserum hat Bahr bisher keine klaren

Ergebnisse geliefert. Dagegen haben Wright u. a. die sogenannte Vakzinetherapie, anscheinend mit Erfolg bei den subakuten und chronischen Koliinfektionen z. B. der Harnwege, angewandt. Benutzt wurden dazu abgetötete Kulturen der von den betreffenden Fällen isolierten Kolibazillen.

Nützliche Wirkungen von Kolibazillen.

Wie den Darmbakterien im allgemeinen wird man auch den Kolibazillen gewisse nützliche Wirkungen zuzuschreiben haben. Über den Einfluß, den sie auf die Ernährungsvorgänge ausüben, wurde schon S. 665 gesprochen. Über ihre Bedeutung für die Verhütung von Infektionen des Darmes ist neuerdings von Nissle einiges Licht verbreitet worden. Er fand, daß Kolibazillen des gesunden Menschen zusammen mit Typhusbazillen diese überwuchern, solche von Typhuskranken aber überwuchert werden. Nissle ist geneigt, die Disposition des Darms zu Infektionen auf das Vorherrschen minderwertiger Kolirassen zurückzuführen und schlägt vor, die Disposition und die Infektion selbst durch Darreichung vollwertiger Rassen zu bekämpfen. Ähnliche Vorstellungen sind übrigens schon früher ausgesprochen worden.

Literatur.

Außer den bei „Darmbakterien im allgemeinen" angeführten Arbeiten vgl. namentlich die sehr vollständige Darstellung von Escherich und Pfaundler bei Kolle und Wassermann, Handb. der path. Mikroorg. Ferner C. O. Jensen ebenda, Über Kälberruhr; Bahr, Zentralbl. f. Bakt. 1913, Abt. 1, Bd. LXVI, Heft 5/6, Über Kolibefunde bei Cholera infantum; Klein, J., Zeitschr. f. Hyg. 1913, Bd. LXXIII (Mutation von Kolibazillen); Nissle, Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 36 u. Mediz. Klinik 1918, Nr. 2.

Die pathogenen Kokken.

Von

Professor **M. Ficker,**
Berlin.

Mit 12 Figuren im Text.

Die Staphylokokken.
(Staphylococcus pyogenes aureus.)

Der Name Staphylokokkus stammt von Ogston, der zum ersten Male die Gruppierung dieser Kokken in Haufen als charakteristisch beobachtete und die Aneinanderlagerungen mit Fischrogen oder der Weintraube (σταφυλή) verglich. Die Reinkultivierung geschah zuerst durch Becker und J. Rosenbach. Namentlich durch die Untersuchungen von Rosenbach, ferner von F. Krause, Passet, Garré u. a. wurde ihre Bedeutung klargelegt. Rosenbach zeigte auch, daß

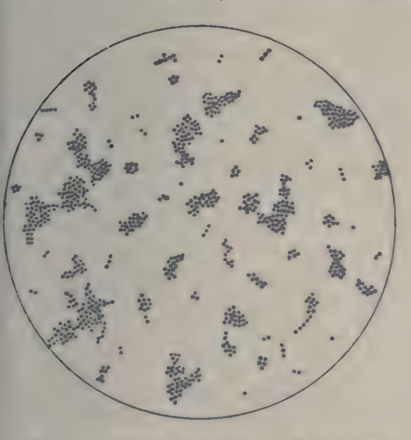


Fig. 1. Staphylokokken, Reinkultur. Färbung nach Gram.

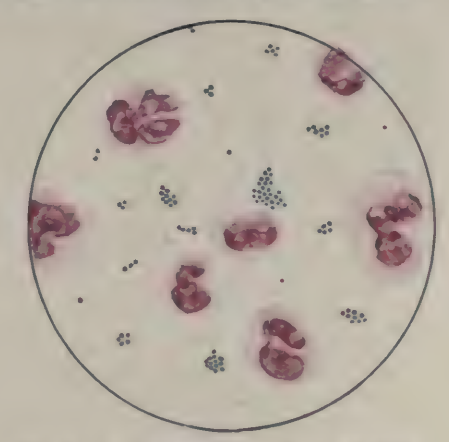


Fig. 2. Staphylokokkeneiter. Färbung: Gram-Fuchsin.

bei manchen Eiterungen nicht der auf Nährböden goldgelb erscheinende (aureus), sondern ein weiß wachsender Staphylokokkus (albus) zu finden ist. Passet beschrieb zum ersten Male pyogene Staphylokokken mit zitronengelber Farbstoffbildung (citreus).

Morphologie. Kugelformen mit dem Durchmesser 0,7—0,9 μ; unbeweglich (aber molekularbeweglich). Charakteristische Lagerung

in kleineren und größeren Haufen oder Trauben, häufig auch einzeln oder zwei Kugeln nebeneinander, auch kurze Ketten von drei, selten vier Gliedern; mitunter tetradenähnliche Lagerung zu vier Stück. Färbung: a) bei Reinkulturen sehr leicht mit Methylenblau, Fuchsin. Grampositiv. b) Färbung von Eiter- und Gewebsausstrichen: Methylenblau oder Fuchsin. Gram-Eosin oder Gram-Fuchsin. c) Färbung von Schnitten: mit Fuchsin, Methylenblau oder besser nach Gram-Weigert. — Keine Sporenbildung. — Bei der Teilung der Kokken tritt eine Teilungswand auf, es erfolgt eine Einschnürung, die beiden Teilstücke strecken sich, runden sich dann ab; mitunter wird ein schmaler Teilungsspalt sichtbar, so daß eine derartige Form bei oberflächlicher Betrachtung oder ungeeigneter Färbung den Gono- oder Meningokokken ähnlich aussehen kann. Differentialdiagnose vgl. dort. — Während in jungen Kulturen die einzelnen Kokken von gleicher Größe erscheinen, finden sich in älteren Kulturen größere und kleinere Formen nebeneinander, die sich auch durch die verschiedene Stärke der Farbstoffaufnahme unterscheiden.

Kulturelles Verhalten. Die Staphylokokken wachsen auf unseren gewöhnlichen Nährböden, man wählt am besten schwach alkalische Substrate und hält sie bei Körpertemperatur. Indessen wachsen die Kulturen auch bei Zimmertemperatur, hier freilich etwas langsamer. I. Wachstum auf Platten. 1. Auf Gelatine entstehen zunächst weiße kugelige Kolonien, die meist vom 2. Tage ab gelbe Färbung aufweisen. Im Umkreis der Kolonien wird die Gelatine eingeschmolzen, am frühesten ist das bei den in oberflächlicheren Gelatineschichten gelegenen Kolonien zu beobachten: blickt man von der Seite über die Plattenoberfläche, so sieht man kreisrunde, scharfrandige, feuchte, klare Dellen; in der Mitte der flachen, tellerartigen Verflüssigung ruht die kugelige gelbe Kolonie. Schließlich wird nach mehreren Tagen die Gelatine weit im Umkreis flüssig, die Kolonien lockern sich dabei auf. Bei schwacher Vergrößerung erscheinen die Kolonien als kreisrunde Scheiben, zunächst gelblich, dann goldgelbbräunlich. Die Struktur erscheint im Anfang fein- bis mittelgrobkörnig. 2. Auf Agarplatten wachsen die Oberflächenkolonien zu ziemlich prominenten und undurchsichtigen, zunächst weißlichen, sodann goldgelben, saftig glänzenden Kolonien heran, die je nach der Besäungsdichte der Platten kleiner oder größer sind. Stehen die Kolonien sehr dicht, so sind sie kleiner und meist auch weniger undurchsichtig. Mikroskopisch erscheinen diese Oberflächenkolonien völlig kreisrund, glattkonturiert, in der Mitte ziemlich zeitig goldgelb verfärbt, am Rande heller; die zentralen Partien dunkeln allmählich zum Braungelb nach. Die tiefliegenden Agarkolonien bieten nichts Charakteristisches, sie sind rund oder oval oder wetzsteinförmig, dunkel. — Über Wachstum auf Blutagarplatten s. unten.

II. Wachstum in Röhrchenkulturen. 1. Gelatinestichkultur. Zunächst in der ganzen Länge des Stichkanals Wachstum in Form eines weißgrauen Fadens, dann beginnende Verflüssigung im obersten Teile, die zunächst schalen- oder trichterförmig, dann sack- oder schlauchförmig erscheint, sie verläuft je nach Kulturstamm und Gelatinebeschaffenheit verschieden rasch und kann schließlich das ganze Röhrchen umfassen. Die gelben Kulturbrocken sinken auf den Grund des Verflüssigungskonus herab, die überstehende Verflüssigungsmasse

erscheint grauweiß bis schwachgelblich getrübt. 2. Im Agarstich bildet sich ebenso wie auf den Agarplatten der goldgelbe Farbstoff nur an der Oberfläche, wo die Kultur als runde, saftige Auflagerung erscheint. Im Stichkanal erfolgt in der ganzen Ausdehnung weißgraues Wachstum. 3. Der Agarstrich zeigt dieselben Eigenschaften wie die oberflächlichen Plattenkolonien: ziemlich üppiger, zunächst grauweißer, dann goldgelber, feucht glänzender undurchsichtiger Belag. Das Kondenswasser zeigt gleichmäßig starke Trübung mit gelbem Bodensatz. 4. Auf der Kartoffel ist die Farbstoffbildung meist besonders deutlich, ebenso 5. auf Löffler-Serum, das vielfach eine schwache Erweichung im Umkreis des Kulturbelags aufweist. 6. Von flüssigen Nährböden wird die Bouillon am meisten verwendet, sie wird schon nach kurzer Zeit gleichmäßig und stark getrübt. Mitunter kommt es nach mehreren Tagen zur Bildung eines Häutchens an der Oberfläche, immer aber findet sich ein ziemlich erheblicher Bodensatz. 7. Die Milch gerinnt unter Säurebildung, es gibt aber auch nichtkoagulierende Stämme.

Lebensbedingungen. Das Wachstum erfolgt am günstigsten bei schwach alkalischer Reaktion. Auf eiweißfreien Nährböden ist die Vermehrung sehr gering. Der pyogene Staphylokokkus gehört zu den fakultativ Anaeroben, er wächst aerob am besten, aber vermehrt sich auch noch gut bei äußerst geringer Sauerstoffspannung. Sein Temperaturoptimum liegt in der Temperaturbreite von 35—38°, sein Temperaturminimum bei 6—9°, sein Temperaturmaximum bei 42—43°.

Lebensäußerungen. Von den Lebensäußerungen in vitro ist die Farbstoffbildung die sinnfälligste. Sie erfolgt nur bei Anwesenheit von Sauerstoff, unter Luftabschluß (Ölschicht oder dgl.) gewachsene Kulturen entbehren des Farbstoffes. Manche Stämme bilden ihn bei 22—28° besser als bei 37°. Er wird von den Bakterien ausgeschieden, löst sich nicht in Wasser und diffundiert deshalb auch nicht in das umgebende Nährsubstrat. Er ist löslich in Alkohol, Äther, Chloroform usf., er ist den Lipochromen (Farbstoffen des Fettes, des Eidotters) und dem Karotin verwandt.

Widerstandsfähigkeit gegen physikalische Einwirkungen. Das Trocknen verträgt der Staphylokokkus gut. Die Frist richtet sich vor allem nach dem umgebenden Medium und nach der Stammeseigentümlichkeit. An Seidenfäden oder Leinwandläppchen angetrocknet kann er 1—6 Monate und länger lebensfähig bleiben, auch im stark getrockneten Zimmerstaub büßt er seine Lebensfähigkeit noch nicht ein. — Gegenüber dem Erwärmen verhält er sich ebenfalls verschieden, je nach den äußeren Bedingungen und der Stammesart. Im allgemeinen ist damit zu rechnen, daß er bei 80° in 1—3 Minuten, bei 70° in 5—15 Minuten, bei 60° in 30—45 Minuten, bei 53° in 2 bis 4 Stunden in feuchter Wärme zugrunde geht. Widerstandsfähigere Stämme sind beschrieben. Im trockenen Zustande vertragen die Kokken die Wärme länger, doch sind sie auch dann nach einer Stunde bei 80° in der Regel abgetötet. — Kälte vertragen die Kokken sehr gut.

Die Einwirkung chemischer Mittel bedarf bis zur Abtötung der Staphylokokken im allgemeinen längerer Zeit als bei den anderen sporenlosen Bakterien. Auch hier ergeben sich Unterschiede, je nachdem die Kokken trocken oder feucht oder in welchem Suspensions-

medium sie sich bei der Einwirkung befinden usf. Sublimat hat keine besonders starke Wirkung, namentlich bei Anwesenheit von Kochsalz wirkt es gering. Bei der Anwendung der üblichen Sublimatlösung $1^0/_{00}$ wird man meist erst nach 5—10 Minuten Tötung zu erwarten haben, in Ausnahmefällen erst nach 15—30 Minuten. Feuchte Staphylokokken werden meist etwas schneller vernichtet als trockene, die mitunter gegen Desinfizientien sehr widerstandsfähig sind. Als brauchbare Mittel gelten unter anderem Wasserstoffsuperoxyd, Karbolsäure, ferner vor allem Alkohol (50—70%ig) und Jodalkohol (Tinct. Jod. 1 Teil, Alkohol [70—80%ig] 1 Teil). Empfehlenswert sind auch die Kresole (namentlich m-Kresol), deren Wirkung durch Zugabe von Säure beträchtliche Steigerung erfährt. Ganz im allgemeinen kann man damit rechnen, daß die Staphylokokken in 5—10 Minuten abgetötet werden von Sublimat 1:1000 oder von 3%igem Wasserstoffsuperoxyd oder 3—5%iger Karbolsäure oder 3—4%iger Kresolseife.

Die erhebliche Widerstandsfähigkeit der Staphylokokken äußert sich auch in den gewöhnlichen Kulturen, die monatelang überimpfbar bleiben. Im menschlichen Körper sind sie namentlich in osteomyelitischen Herden lange Jahre haltbar.

Von weiteren Lebensäußerungen der Staphylokokken ist die Bildung von Säure (Milchsäure, Buttersäure usf.) durch Zersetzung von Milchzucker, Rohrzucker, Traubenzucker zu erwähnen. Die gebildete Säure kann solche Werte erreichen, daß eine Wachstumshemmung, wohl auch Tötung der Kokken dadurch eintritt. Namentlich älteren Agar- und Kartoffelkulturen ist ein saurer Geruch eigentümlich. Lackmusmolke wird von den pyogenen Traubenkokken wenig verändert. Manche saprophytische Traubenkokken bilden im Gegensatz dazu in diesem Medium entweder stark Säure oder stark Alkali. Bildung von Gas erfolgt nicht, ebensowenig von Indol. Hingegen sind Ammoniak- und Schwefelwasserstoffentwicklung, auch Fettverseifung nachgewiesen.

Von Fermenten sind das tryptische Ferment am längsten bekannt, es ist auf den Gelatinenährböden leicht zu konstatieren. M. Neisser unterscheidet das leimlösende (kollolytische) Ferment von dem eiweißverdauenden (proteolytischen), das letztere bildet der pyogene Staphylokokkus nur in geringem Maße, man beobachtet seine Wirkung auf Löfflerserum oder besser auf gekochtem Serumagar. Das kollolytische Ferment ist auch im Kulturfiltrat reichlich zu finden (Nachweis gelingt leicht mit der Thymolgelatine Fermis). Auch ein diastatisches und ein fettverseifendes Ferment sind beobachtet. Zusatz von Zucker zu den Nährböden hindert die Fermentbildung.

Über die Bildung von Hämolysin s. unten.

Die wichtigste Eintrittspforte für die Staphylokokken stellt die äußere Haut dar. Kommt die Hautoberfläche mit staphylokokkenhaltigem Material in Berührung, so wird die intakte Epidermis ein wirksamer Schutzwall gegen das Eindringen sein; erfolgt eine alsbaldige Entfernung oder Abtötung der pyogenen Kokken nicht, so sind auch bei unverletzter Hautoberfläche namentlich die Ausführungsgänge der Haarfollikel geeignete Invasionsstellen. Man kann annehmen, daß die Kokken hier eine Vermehrung erfahren und in die tieferen Partien des Haarbalges von oben her herunterwachsen, ferner aber werden sie durch mechanische Momente, z. B. durch Reiben, in diese Mündungsstellen

hineingedrückt. Hier ist der Versuch Garrés zu erwähnen, der sich Staphylokokkenreinkultur auf die normale Haut des Armes einrieb und damit Furunkel erzeugte.

Vor allem aber geben Gewebsschädigungen Eintrittsstellen für die Kokken ab, Verletzungen auch sehr oberflächlicher Art, Risse, Schnitt- und Stichwunden, Kratz- und Quetschwunden usf. Auch die Schleimhäute sind, allerdings seltener als die äußere Haut, Eingangspforten für die Kokken, und zwar sind es hier auch wieder die Stellen mit kleineren Kontinuitätstrennungen, Abschürfungen usf., aber auch aufgelockerte Schleimhautstellen ohne Verletzungen scheinen den Eintritt zu begünstigen. In der Regel sind die Eintrittswege der Staphylokokken festzustellen, da dann an diesen Stellen Entzündungserscheinungen usf. auftreten und der Nachweis der Erreger nicht schwer ist. Es gibt aber auch Staphylokokkenerkrankungen, bei welchen sich nicht feststellen läßt, welchen Weg die Kokken genommen haben, die lokalen Veränderungen können zu geringfügig sein.

Die Disposition für Staphylokokkenerkrankungen ist beim Menschen stärker als bei Tieren. Beim Menschen finden wir wieder beträchtliche Unterschiede der Empfänglichkeit: Diabetiker wie überhaupt Menschen mit konstitutionellen Leiden, ferner kachektische Individuen sind besonders empfänglich. Bevorzugte Körperstellen für Staphylokokkeninfektionen sind nach dem oben Gesagten besonders jene, die leicht kleinen Verletzungen ausgesetzt sind (Hände), aber auch ohne solche kommt es leicht zu Infektionen am Gesäß, an der Hand usf. Am Gesäß findet die häufige Furunkelbildung wohl ihre Erklärung in dem mechanischen Moment (Druck und Reibung der Gesäßhaut beim Sitzen, Reiten), auch an der Hand sind diejenigen Stellen, an denen z. B. beim Hantieren mit Handwerkszeug, beim Holzhacken usf. ein Druck ausgeübt wird, empfänglicher. Die Vorliebe der Infektion für den Nacken erklärt sich wohl aus der Friktion des Kragens oder der Halsbinde. — Eine beträchtliche Disposition zeigen die Röhrenknochen jugendlicher Individuen, schließlich sind alle Körperstellen, an welchen die Zirkulation gestört ist und absterbendes Gewebe einen Nährboden abgibt, für die Infektionen mit pyogenen Staphylokokken disponiert, und zwar nicht nur bei Infektionen von außen her, sondern es können an solchem Locus minoris resistentiae auch in der Blutbahn kreisende Kokken sich anheften und zur Vermehrung gelangen (frakturierte Knochen, Kontusionen, Traumen).

Über die Inkubationszeit lassen sich bestimmte Angaben nicht machen, sie hängt von der Örtlichkeit der Invasion, der Widerstandsfähigkeit des Organismus, der Virulenz usf. ab. An gewissen Stellen können die Kokken, wie schon erwähnt, jahrelang latent bleiben, um dann im gegebenen Falle zu Infektionen zu führen. — Bei geeigneter Applikation (Einreiben auf die Haut) beschränkt sich die Inkubation auf wenige Tage.

Die Krankheitserscheinungen bei Staphylokokkeninfektionen richten sich vor allem nach der Örtlichkeit und dem Umfang der Infektion, dann aber auch nach der Individualität. Allgemeinerscheinungen wie Fieber treten in der Regel bei umfangreicheren Infektionen auf, man kann sie aber oft auch nur bei geringfügiger Herdbildung beobachten.

Die Infektionen der Haut führen zur Bildung von Akne, Pusteln, Furunkeln, Karbunkeln, von Panaritien und Phlegmonen. Von den Schleimhäuten aus (Kiefer, Tonsillen) kann er ebenfalls Phlegmonen veranlassen, auch bei Anginen, eiterigen Schleimhautkatarrhen, Otitis, Parotitis, Zystitis sind Staphylokokken zu finden.

Die Lokalisation in den Knochen führt zu Osteomyelitis, die akut oder chronisch verlaufen kann.

In leichten Fällen kann sich bei der Staphylokokkeninfektion der Prozeß auf die Entzündung ohne Gewebseiterung beschränken, in der übergroßen Mehrzahl der Fälle aber kommt es zur Eiterung, Begleiterscheinungen sind Schmerzen und Lymphdrüsenschwellung. Der Staphylokokkus verfügt über Giftstoffe, die auch in die Umgebung zu wirken vermögen (das ist z. B. an der Cornea näher studiert worden), sie führen zu Zelldegenerationen. Wachsen die Staphylokokken an einer Stelle reichlicher, so werden also Gewebsschädigungen zu erwarten sein, die Gefäßwände werden alteriert, und nun kommt es zur Hyperämie und durch Freiwerden von den chemotaktischen Stoffen aus toten und sich auflösenden Kokken (s. u.) zum Zufluß von reichlichen polynukleären Leukozyten. Diese zeigen oft in ihrem Protoplasma Kokken, zunächst aber, solange der Prozeß im Fortschreiten sich befindet, beobachtet man an ihnen Degenerationserscheinungen (Kernzerfall, Verfettung), eine Wirkung des Leukocidins (s. u.); die Eiterung schreitet fort, es kommt zu weiterer Zellnekrose und zur Einschmelzung von Gewebe. An der Peripherie des Eiterherdes sammeln sich intakte Leukozyten an. Der Eiter bricht nun entweder durch oder er wird resorbiert. Die Regeneration erfolgt von den Gefäßendothelien und vom Bindegwebe aus.

Im allgemeinen pflegen die Staphylokokkeninfektionen keine große Neigung zur Ausbreitung auf die Umgebung zu zeigen (im Gegensatz zu den Streptokokken), sie können aber doch den Weg zum Blute durch die Lymphbahnen oder auch direkt (Einbruch in die Venen, Thrombenbildung) finden und Allgemeininfektion, Sepsis veranlassen, wobei sich dann meist in den verschiedensten Organen Abszesse entwickeln. Bei diesen herdförmigen Staphylokokkenmetastasen ist eine Vorliebe für bestimmte Gewebe und Organe zu erkennen, so für die Nieren, das Herz, die Lungen, die Gelenke, die Knochen usf. Auch in der Haut kommt es zu metastatischen Eiterungen, als anfängliche Symptome werden dabei flüchtige Erytheme, hämorrhagische Zustände usf. beobachtet. In dem Herzen gibt das Endokardium, namentlich das der Klappen eine Prädilektionsstelle ab, es kommt oft zu schweren Entzündungen, zum Teil auch zu ulzerösen Eiterungen (Endocarditis ulcerosa und verrucosa), die dadurch noch verhängnisvoller werden, daß von hier aus ein Losreißen und Transport der aufgelagerten Keime mit dem Kreislauf statthat und die mannigfachen metastatischen Herde (in Lunge, Niere, Milz, Muskeln, Gelenken usf.) entstehen. Wie die Osteomyelitis, so tritt auch die durch Staphylokokken erzeugte Endokarditis häufig scheinbar primär auf, die zurückliegende lokale Erkrankung, von der aus das Eindringen in die Blutbahn erfolgte, ist dann nicht mehr nachzuweisen (kryptogenetische Endokarditis). Man nimmt an, daß

in vielen solchen Fällen — auch bei Osteomyelitis — voraufgehende Anginen die Gelegenheit zum Eintritt der Kokken abgaben.

Damit ist die pathogene Rolle der Staphylokokken noch nicht erschöpft, sie kommen oft bei anderen Infektionen vor und sind als Mischinfektionserreger verbreitet (bei Tuberkulose, Diphtherie, Influenza, Variola, Aktinomykose usf.).

Nachweis. Die Staphylokokken sind in den erkrankten Stellen unschwer nachzuweisen, mikroskopisch durch Färbung mit Methylenblau, Gram-Eosin: kulturell durch Gelatineplatten, Agarplattenoberflächen. Die isolierte Kultur muß die oben angeführten Eigenschaften besitzen (Gelatineverflüssigung usf.). Der Nachweis der Pyogenität ist am besten durch den Tierversuch (s. u., Kaninchen. Kniegelenk oder intravenös) zu erbringen. sowie durch die Herstellung des Staphylolysins (s. u.). Bei dem Nachweis, zumal bei dem kulturellen, muß man damit rechnen, daß es zahlreiche saprophytische Staphylokokkenarten gibt, die morphologisch mit den pyogenen durchaus identisch sein können und auch auf den Nährböden den pyogenen ähnlich oder gleich zu wachsen vermögen. Da nun in manchen Eitersorten die Staphylokokken nicht sehr zahlreich vorhanden sind, so können z. B. Luftverunreinigungen zu Täuschungen Anlaß geben. Sichergestellt ist auch. daß die pyogenen Staphylokokken beim gesunden Menschen angetroffen werden können, z. B. auf der Haut, ferner auf der Schleimhaut der Nase, des Mundes, der Konjunktiva, der Vagina, und zwar ist beim gesunden Menschen die weiße Varietät häufiger als die gelbe. In Abstrichen von Vaginen fand Auersbach in 48% der Fälle pyogene Staphylokokken. Die früheren Anschauungen, daß die pyogenen Staphylokokken regelmäßig beim Gesunden zu finden sind, stammen aus einer Zeit, in welcher die Differenzierung der Kokken noch nicht so weit vorgeschritten war. Man hält auf Grund neuerer Untersuchungen diese Anschauungen für zu weitgehend und nimmt an, daß die meisten der auf der Haut und Schleimhaut des gesunden Menschen beobachteten Staphylokokken zu den Saprophyten gehören.

Inwieweit die klinische Diagnose von Staphylomykosen durch den Nachweis spezifischer Antikörper im Serum der Patienten unterstützt werden kann, wird unten erwähnt werden.

Die Tierpathogenität der Staphylokokken ist keine hohe. In erster Linie benutzt man zu Tierversuchen das Kaninchen, das bei intravenöser Einverleibung von Bouillonkultur (man nimmt 0,1 bis 0,5 ccm der eintägigen Kultur) am ehesten infiziert werden kann. Je nach der Virulenz des Stammes und der Tierindividualität erfolgt der Tod verschieden rasch (2 Tage bis mehrere Wochen). Junge Kaninchen sind empfänglicher. Bei der Sektion der Tiere findet man multiple Abszesse in den Organen, zumal in Niere und Herz, häufig auch Gelenkerkrankungen. Neuerdings wird die Impfung ins Kniegelenk als sicherste Methode zum Nachweis der Pyogenität empfohlen. Intramuskuläre Impfung beim Kaninchen führt zu Abszessen. Bei subkutaner Impfung sind größere Dosen zur Abszeßbildung nötig. Sehr große Dosen erzeugen bei intraperitonealer Einspritzung Peritonitis. Die Impfungen am Kaninchenauge haben meist sehr schwere Erkrankungen dieses Organes im Gefolge.

Von Versuchstieren können noch Mäuse verwendet werden (intraperitoneal), doch ist der Effekt sehr unregelmäßig.

Natürliche Staphylokokkenerkrankungen kommen bei Pferden, Rindern, Hasen, Vögeln, selten bei Hunden, Schweinen vor.

Von Giften des Staphylokokkus kennen wir vor allem solche, welche auf rote und weiße Blutkörperchen zerstörend wirken, sie gelten als Sekretionsprodukte und finden sich in den Filtraten der Bouillonkulturen frei von Kokken.

1. Das Hämolysin (Staphylolysin), näher untersucht von M. Neisser und Wechsberg.

Man gewinnt es a) in Bouillonkulturen. Die Bouillon muß mit einem ganz bestimmten Reaktionsgrad hergestellt sein (sie erhält nur ein Drittel der Alkalimenge, die bis zur Erreichung des Phenolphthaleinrotpunktes nötig wäre) und muß 9—13 Tage bei 37° gehalten werden. Man zentrifugiert sie dann und filtriert durch Reichel-Kerze; das Filtrat enthält das Staphylolysin, das längere Zeit in der Kälte und mit Karbolzusatz konserviert werden kann. b) Auch durch Ausschütteln des Belags von eintägigen Agarkulturen mit 4 ccm physiologischer Kochsalzlösung und nachherigem scharfen Zentrifugieren läßt sich Staphylolysin gewinnen.

Die Prüfung des Staphylolysins geschieht z. B. in der Weise, daß man in eine Reihe von Röhrchen fallende Mengen des Bouillonfiltrates (oder des Schüttelextraktes) gibt, z. B. in Röhrchen 1 0,5 ccm, in Röhrchen 2 0,25 ccm usf. etwa bis 0,005 ccm; man fügt dann überall so viel physiologische Kochsalzlösung hinzu, daß in allen Röhrchen das Volumen 1 ccm beträgt. Nun versieht man jedes Röhrchen mit 1 ccm einer 5%igen Aufschwemmung von gewaschenem Kaninchenblut. Die Röhrchen kommen auf 2 Stunden in den Brutschrank (37°), dann bis zum nächsten Tag in den Eisschrank. Die Stärke der hämolysierenden Wirksamkeit des Staphylolysins ersieht man aus der Menge der in der Röhrchenkuppe ungelöst liegenden Blutkörperchen und aus der mehr oder weniger intensiven Rötung der oberstehenden Flüssigkeit.

Bestimmte Dosen des Bouillonfiltrates, die keine Lösung mehr bedingen, sind noch imstande, die Blutkörperchen zum Zusammenballen zu bringen (Agglomeration).

Das Staphylolysin wird nicht von allen pyogenen Staphylokokken gleich schnell und in gleicher Stärke geliefert. Es wird zu den Toxinen gerechnet, beim einhalbstündigen Erwärmen auf 56° wird es inaktiv und bei Vorbehandlung von Kaninchen mit ihm erhält man ein Serum, das die blutlösende Eigenschaft des Staphylolysins in vitro hindert („Antistaphylolysin“).

Die Hämolysinbildung der pyogenen Staphylokokken wird bei der Differentialdiagnose verwertet: alle menschenpathogenen Staphylokokken bilden ein Hämotoxin, hingegen sind die saprophytischen hierzu nicht befähigt oder wenigstens nicht in dem Maße.

Sehr sinnfällig ist die hämolysierende Wirkung der pyogenen Staphylokokken auch auf den Blutplatten: man vermischt flüssigen Kaninchenblutagar (5 Tropfen Blut auf 1 Agarröhrchen) mit den Kokken und gießt in der üblichen Weise Verdünnungsplatten (α, β, γ), oder man gießt den sterilen Kaninchenblutagar auf Platten aus, läßt fest werden und überstreicht die Oberfläche mit Kokken. Es entsteht dann um die Kolonien herum ein heller Hof. Die Methode ermöglicht aber nicht die Auswertung des Hämolysins, sie ist deshalb für differentialdiagnostische Zwecke weniger brauchbar als die oben genannten

Verfahren. Außerdem können auf Blutplatten um die Kolonien herum helle Höfe entstehen, die nicht durch ein Hämotoxin erzeugt sind.

2. Ein weiteres, von den pyogenen Staphylokokken erzeugtes Gift ist das Leukocidin, das 1894 van de Velde entdeckte. Er beobachtete nach Injektion von Leukozyten in die Kaninchenpleura, daß nach Staphylokokkeninjektionen in die Pleura die im Pleuraexsudat befindlichen Leukozyten bald (schon nach 4 Stunden) abstarben, daß ferner normale Leukozyten, in vitro mit derartigem Pleuraexsudat vermischt, ebenfalls rasch degenerieren und endlich, daß Filtrate von ein- bis zweitägigen Staphylokokkenkulturen (auf Serumbouillon, Blut) die gleiche Wirkung auf Leukozyten ausüben. Die Leukozyten werden unbeweglich, kugelig; der Kern tritt schärfer hervor, schließlich tritt blasige Degeneration (Vakuolisierung) mit Kernverlust und Auflösung ein.

Gewinnung des Leukocidins. Sie erfolgt am einfachsten nach der von M. Neisser und Wechsberg zur Gewinnung des Staphylolysins angegebenen Methode (s. o.). Die Leukocidinbildung erfolgt vom 4. Tage ab, die stärksten Mengen werden in der Regel am 8. Tage in den Kulturen, die zu filtrieren sind, gefunden. Konservierung erfolgt wie bei Staphylolysin durch Glyzerinkarbol, doch ist das Leukocidin labiler und wird eher abgeschwächt als das Staphylolysin. Beide Substanzen sind verschieden: es sind Staphylokokkenstämme bekannt, die nur Hämolysin bildeten, kein Leukocidin. Auch ist es nicht gelungen, das Hämolysin aus den Kulturfiltraten der Staphylokokken durch Absorption mit Leukozyten zu entfernen. Für die Leukocidingewinnung ist zu berücksichtigen, daß die einzelnen Staphylokokkenstämme ein sehr verschieden starkes Leukocidin bilden, im allgemeinen sind die virulenteren Stämme geeigneter. — Will man die Leukocidinwirkung lediglich demonstrieren, so kann man auch die ursprüngliche Methode van de Veldes wählen: intrapleurale Injektion von Staphylokokkenbouillonkultur in übertödlicher Dosis bei Kaninchen, Tötung des Tieres nach einigen Stunden, Aufsaugen des Exsudates, Zentrifugieren: die obenstehende Flüssigkeit wirkt leukotoxisch.

Die Gewinnung von Leukozyten für den Leukocidinversuch erfolgt am besten bei Kaninchen, und zwar durch intrapleurale Injektion von Aleuronatbrei (3 Teile Aleuronat, 40 Teile physiologische Kochsalzlösung, davon ca. 10 ccm zur Einspritzung), nach einem Tag Tötung der Tiere, Entnahme des Exsudates, das āā mit 1%igem Natriumoxalat zur Verhütung der Gerinnung versetzt wird.

An Stelle der mikroskopischen, am besten auf dem heizbaren Objekttisch vorzunehmenden Beobachtung zum Nachweis dieser leukotoxischen Substanz und ihrer Wirkungsstärke wählt man nach M. Neisser und Wechsberg die sogenannte bioskopische Methode. Sie besteht darin, daß man frische Leukozyten mit einer schwachen Methylenblaulösung und Leukocidin in fallenden Mengen versetzt. Lebende Leukozyten reduzieren das Methylenblau zur Farblosigkeit (Leukoverbindung), die Gläser mit durch Leukocidin abgetöteten Leukozyten hingegen bleiben blau, die Reduktion tritt hier nicht ein.

Leukocidinversuch nach Neisser-Wechsberg.

I. Bestimmung des Limes reducens. — Steigende Mengen (0,05, 0,1 usw.) des Leukozytenexsudates werden mit NaCl auf das Volumen

2 ccm gebracht; in jedes Glas werden 2 Tropfen einer Methylenblau-Kochsalzlösung (Methylenblau 1,0, Alcohol absol. 20,0, Aqu. dest. 20,0; von dieser Lösung 1 Teil + 50 Teile Kochsalzlösung); Überschichten mit flüssigem Vaselin. Brutschrank 2 Stunden. — Das Glas mit fast vollständiger Methylenblaureduktion gibt den Grenzwert an (limes reducens).

II. Die doppelte Menge Limes reducens wird in einer Serie von Gläschen mit fallenden Leukocidinmengen versetzt. 1½ Stunde Brutschrank. Danach 2 Tropfen obiger Methylenblau-Kochsalzlösung in jedes Glas, Überschichten mit Vaselin. Brutschrank 2 Stunden. — Das Glas mit fast völliger Hinderung der Reduktion gibt den leukotoxischen Grenzwert an.

Das Leukocidin wird weiterhin dadurch charakterisiert, daß es eine labile Substanz ist, die ihre Wirkung bei 10 Minuten langem Erwärmen auf 58° verliert. Durch vorsichtige Vorbehandlung von Kaninchen mit Leukocidin kann man von diesen Tieren ein Serum gewinnen, das in vitro die leukolytische Wirkung des Leukocidins aufhebt (Antileukocidin).

Auf die leukotoxische Wirkung bezieht man die Nierenschädigungen, die nach Einspritzung von Kulturfiltraten bei Versuchstieren entstehen, man erhält dann Infarktwirkungen.

3. Andere giftige Wirkungen der löslichen Stoffe des pyogenen Staphylokokkus sind bei Einspritzung in die Subkutis zu beobachten, es entstehen Infiltrate und Nekrosen; ferner wird ein fiebererregendes Gift beobachtet.

Tötet man Staphylokokken ab (durch Hitze), so zeigen die toten Zelleiber eine positiv chemotaktische Wirkung auf Leukozyten, mit sehr großen Mengen kann man auch Infiltrate und Eiterung hervorrufen.

Über die Immunität des Menschen gegen Staphylokokken wissen wir sehr wenig. Eine Bildung von gewissen Antikörpern bei Staphylomykosen ist nachgewiesen; man hat auch versucht, ihren Nachweis für die klinische Diagnose zu verwerten. Die agglutinierende Wirkung des Serums bei Staphylomykosen ist mitunter erhöht, sie gilt aber als ein sehr unsicheres Symptom, denn sie kann auch bei Nichtkranken höhere Werte erreichen, sie kann auch fehlen. Besser verwertbar ist der Nachweis erhöhten Gehaltes an Antistaphylolysin, dadurch kann die Diagnose bei manchen Erkrankungen (subphrenischer Abszeß, paranephritische Eiterung, Osteomyelitis, Sepsis usf.) zum mindesten unterstützt werden. — Über die diagnostische Bedeutung der Bestimmung des Opsoningehaltes s. unten.

Eine künstliche Immunisierung von Versuchstieren führten mit Erfolg zuerst Héricourt und Richet aus; sie gelingt bei den meisten Kaninchen und Ziegen, wenn man vorsichtig und ziemlich lange Zeit hindurch zunächst abgetötete und abgeschwächte Kulturen verabreicht. Die Tiere zeigen schließlich Schutz gegen hohe Dosen virulenter Kultur. Es empfiehlt sich, mehrere Tiere in den Versuch zu nehmen, da manche Tierindividuen die Behandlung schlecht vertragen und zugrunde gehen (Marasmus, mitunter amyloide Degeneration). — Wie schon erwähnt, kann man durch geeignete Vorbehandlung von Tieren Antistaphylolysin und Antileukocidin gewinnen. Besonders zahlreiche Versuche sind unternommen worden, spezifische

Agglutinine zu erzeugen. Man erreicht namentlich nach intravenöser Injektion toter Kulturen Agglutinationswerte von 1:2000 und noch höhere. Ein solches durch Vorbehandlung mit pyogenen Staphylokokken gewonnenes Serum vermag in den höheren Verdünnungen nur pyogene, nicht saprophytische Staphylokokken zu agglutinieren. Man muß aber damit rechnen, daß es schwer agglutinable Staphylokokkenstämme gibt und daß nicht jeder Staphylokokkenstamm bei der Immunisierung ein für alle pyogenen Staphylokokken wirksames Serum liefert, es sind daher polyvalente Seren anzustreben, d. h. man soll zur Einspritzung bei den serumliefernden Tieren Mischungen verschiedener pyogener Staphylokokkenstämme verwenden.

Ferner sind bei immunisierten Tieren bakterizide, bakteriotrope und komplementbindende Antikörper, sowie auch Präcipitine gefunden worden. Die Wirksamkeit der bakteriziden Antikörper des Immunserums konnte nicht in vivo nachgewiesen werden, ihre Bedeutung steht aber weit zurück hinter den bakteriotropen Schutzstoffen: diese sind wohl die Ursache der schützenden Wirkung, welche ein Staphylokokkenimmunserum gegen tödliche Staphylokokkendosen bei Tieren auszuüben vermag. Schon Héricourt und Richet stellten fest, daß nach Übertragung von Serum eines immunisierten Tieres auf gesunde diese letzteren deutliche Immunität zeigten (passive Immunisierung). Es zeigt sich nun, daß bei einem mit Staphylokokkenimmunserum vorbehandelten Tier nach Einspritzung von Staphylokokken eine ausgiebige Phagozytose erfolgt, die bei weitem stärker ist, als wenn man die Tiere mit Normalserum vorbehandelt. Diese die Phagozytose begünstigende Wirkung des Staphylokokkenimmunserums bezieht man auf den Gehalt an bakteriotropen Stoffen (Immunopsoninen). Man findet solche auch im Serum der erkrankten Menschen, und zwar in den verschiedenen Phasen der Erkrankung in verschiedenem Maße. Auch das Serum gesunder Menschen besitzt gegenüber Staphylokokken diese Wirkung (s. Opsonine). Wright vergleicht nun die opsonische Wirkung des Serums Gesunder mit der von Kranken und gewinnt daraus Anhaltspunkte für die Diagnose und Behandlung. Es zeigt sich, daß durch Einspritzung toter Staphylokokken sich beim Menschen die opsonische Wirkung steigern läßt, Wright ruft daher durch mehrfache Einspritzung gesteigerter Mengen von solchen abgetöteten Staphylokokken (Staphylokokkenvakzine) die Bildung von Immunopsoninen hervor und beeinflußt dadurch den Heilprozeß bei verschiedenen Staphylokokkenerkrankungen günstig. Besonders bei chronischer Furunkulose wird der Erfolg der Methode gerühmt. Es ist dies Heilverfahren also eine aktive Immunisierung; hierbei kann man die im Handel befindliche Staphylokokkenvakzine benutzen (z. B. das von den Güstrower Chemischen Werken hergestellte „Opsonogen“), oder aber man fertigt eine Autovakzine, d. h. man isoliert von dem betreffenden Krankheitsfall den Staphylokokkenstamm und tötet diese Kokken in der vorgeschriebenen Weise ab.

Für die Behandlung ist nicht nur der geeignete Zeitpunkt der Einspritzung wichtig (wird bestimmt durch den opsonischen Index oder einfacher durch die klinische Beobachtung), sondern auch die Zahl der Kokken, die (in Millionen) bei der verwendeten Vakzine bekannt sein muß.

Während die Vakzinationstherapie bei gewissen chronischen Staphylokokkenerkrankungen sicher Heilwirkungen zur Folge hat, ist die therapeutische Anwendung der Staphylokokkensera beim Menschen zurzeit noch nicht zu empfehlen. Die Applikation eines solchen Serums kann sogar Schaden stiften, wenn das Serum von dem immunisierten Tier zu früh entnommen war: zwischen letzter Impfung der Tiere und Blutentnahme muß man mehrere Wochen verstreichen lassen, da sonst das Serum noch Antigen (Giftbestandteile der Staphylokokken) enthalten kann. Zurzeit sind geeignete Staphylokokkenseren für therapeutische Zwecke noch nicht im Handel. — Hingegen wird für die lokale Behandlung von Staphylokokkenerkrankungen (Hautinfektionen) das Histopin von Wassermann empfohlen (d. i. ein Schüttelextrakt von Staphylokokken, mit Karbol und Gelatine konserviert). Das Präparat wird direkt oder in Form einer Salbe auf die Haut aufgetragen. Es entsteht nicht nur eine lokale Immunität, sondern es läßt sich auch eine Allgemeinreaktion (Erhöhung des opsonischen Index) nachweisen.

Prophylaxe. Wenn man auch, wie oben ausgeführt, früher wohl übertriebene Ansichten über die Ubiquität der pyogenen Staphylokokken gehabt hat, so sind sie doch außerordentlich weit verbreitet. Man bedenke nur, wie sorglos die Menschen mit kleinen Eiterungen umzugehen pflegen, wie wenig Beachtung außerhalb der Krankenhäuser der Beseitigung der infizierten Verbandmaterialien geschenkt wird, welche enormen Quantitäten ferner oft der Phthisiker ausscheidet usf. Die Widerstandsfähigkeit des Kokkus, die in bezug auf das Trocknen außerordentlich hoch ist, sichert ihm die Möglichkeit weiter Verbreitung. Vor allem aber müssen wir bei den auf die menschliche Haut und Schleimhaut gelangten Kokken hier nicht nur eine lange Lebensdauer, sondern auch zeitweilige Vermehrung annehmen, ohne daß Krankheitserscheinungen zustande kommen. — Die Prophylaxe muß demnach darauf ausgehen, die bei den infektiösen Prozessen freiwerdenden Kokken unschädlich zu machen und ihre Propagierung zu verhüten. Es muß Aufklärung in den weitesten Kreisen darüber erfolgen, daß auch anscheinend ganz geringfügige Eiterungen (an der Haut, an den Fingern, an den Zähnen, am Ohr usf.) eine Gefahr für die Umgebung in sich bergen, daß ferner alle Verletzungen sachgemäß zu behandeln sind. Ein gut Stück Prophylaxe gehört wohl schon zu der Forderung: Reinhaltung des Körpers und der Kleidung. Da die Staphylokokken von der unverletzten Haut aus in die Haarfollikel und Drüsenausführgänge hineinzuwachsen vermögen, so wird der regelmäßige Gebrauch von lösenden Waschmitteln und Seifen ein wichtiger Schutz sein.

Wie schon eingangs erwähnt, sind als Eitererreger außer dem Staphylococcus pyogenes aureus noch andere Staphylokokken zu finden, die wichstigsten sind der Staphylococcus pyogenes albus und citreus. Beide unterscheiden sich lediglich durch den Farbstoff ihrer Kultur von dem Aureus, in jeder anderen Hinsicht decken sich ihre Eigenschaften mit denen des Aureus, insbesondere können sie die gleichen pathologischen Veränderungen hervorrufen, sie bilden die gleichen Gifte, haben die gleichen Antigenfähigkeiten usf.

Die Streptokokken.

Nachdem Ogston bei seinen systematischen Eiteruntersuchungen in manchen Abszessen Streptokokken beobachtet und R. Koch ihr konstantes Vorkommen in Hautschnitten von Erysipel beschrieben hatte, sind die pathogenen Streptokokken zum ersten Male von Fehleisen (1883) aus Erysipel und von Rosenbach aus Eiter reingezüchtet worden. Fehleisen erwies ihre ätiologische Bedeutung durch Verimpfung der Kulturen auf Kaninchen und Menschen, es trat typisches Erysipel auf.

Das wichtigste morphologische Kennzeichen ist ihre Anordnung in Kettenform, die Kugelformen teilen sich nach einer Richtung und bleiben perlschnurartig aneinander gereiht. Dabei können kürzere Ketten, auch Diploformen, und längere mit acht und mehr Gliedern entstehen. Für gewöhnlich bilden die Streptokokken in der Bouillon längere, auf festen Substraten kürzere Ketten, auch im Organismus pflegen die Ketten kürzer zu sein als in Bouillon. Der Einzelkokkus hat im Mittel einen Durchmesser von 1 μ, ist also etwas größer als der Staphylokokkus. Namentlich aber in der künstlichen Kultur schwankt die Größe, auch weicht hier nicht selten ihre Form von dem geometrischen Vorbild der Kugel etwas ab, und zwar je älter die Kulturen sind um so mehr (Involutionsformen). — Die Streptokokken sind unbeweglich, bilden keine Sporen und färben sich leicht mit den üblichen Farben (Methylenblau, Fuchsin), sie sind grampositiv. Eine besondere Art zeigt im Tierkörper eine Kapsel (s. unten). Färbung von Eiter- und Gewebsausstrichen sowie von Schnitten erfolgt wie bei Staphylokokken (vgl. dort).

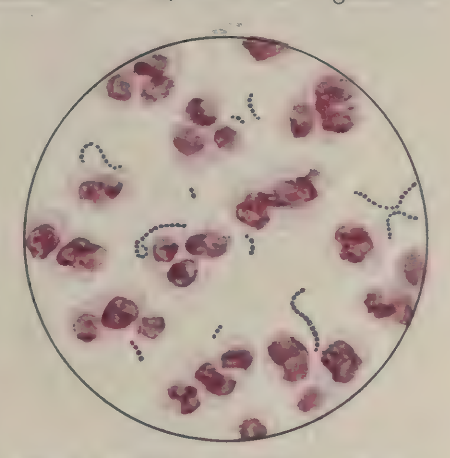


Fig. 3. Streptokokkeneiter. Färbung: Gram-Fuchsin.

Kulturelles Verhalten. Die Streptokokken kultiviert man am besten auf alkalischen Nährböden bei Bruttemperatur. Auf Gelatine erfolgt das Wachstum nur langsam und spärlich. Die Kolonien auf den Gelatineplatten sind klein, am ersten Tage makroskopisch kaum sichtbar oder als feinste Pünktchen erscheinend; mikroskopisch sind sie rund, gelblich, ziemlich grob granuliert. Die Gelatine bleibt fest. Im Gelatinestich erfolgt sehr zartes Wachstum, meist nicht in der ganzen Ausdehnung des Stiches, sondern nur an manchen Stellen in Form von kleinen weißgrauen Kolonien. Am geeignetsten zur Isolierung sind die Oberflächen von Agarplatten, und zwar nimmt man entweder den gewöhnlichen, deutlich alkalischen Agar oder besser solchen mit 3—4% Glyzerin oder 0,2—2% Traubenzucker. Das Wachstum erfolgt nur dann, wenn die Oberflächen nicht zu trocken sind. Die Kolonien zeigen bei durchfallendem Licht als wichtigstes Merkmal eine bläulichgraue Transparenz, sie sind klein. Mikroskopisch

sind sie bei nicht zu trockenem Agar meist annähernd rundlich mit welliger Kontur, über die Peripherie wachsen hie und da kleine Ketten hinaus. Die Struktur der Kolonie ist meist grobkörnig. Andere Stämme bilden wiederum mehr feinkörnige Kolonien, die geschlossen rund bleiben. Die mittleren Partien der Kolonien erscheinen meist etwas dunkler als die dünneren Randzonen. Im Röhrchen zeigt der Agarstrich bei geringer Aussaatmenge die gleiche Transparenz wie die Plattenkultur. Agarstichkulturen zeigen ähnliches Wachstum wie die Gelatinestiche. Auf erstarrtem Blutserum entsteht ein zarter, dünner Belag. Auf Bouillon wachsen die meisten Streptokokkenstämme charakteristisch: Die Bouillon bleibt klar, am Boden des Röhrchens sammeln sich die langauswachsenden Ketten in Form eines weißlichen, flockigen Satzes an, der sich nach dem Ausschütteln wieder absetzt. Andere Stämme trüben die Bouillon gleichmäßig, und zwar entweder dauernd oder aber die Bouillon klärt sich nach einigen Tagen. — Für gewöhnlich kommt man mit den genannten Nährböden aus. Für schwer züchtbare Stämme oder zur Erzielung größerer Ausbeuten ist zu empfehlen, den Nährböden 3—5% Pepton oder genuine Eiweißstoffe (Ascites, Menschen- oder Tierserum) zuzufügen. Sehr günstig wachsen die meisten Streptokokkenstämme auf Pferdefleischnährböden (Bouillon, Agar).

Auf allen und auch anscheinend den besten Nährböden erschöpft sich das Wachstum der Streptokokken ziemlich bald, auch ihre Lebensfähigkeit auf den künstlichen Substraten ist für gewöhnlich nur eine kurze. Bouillonkulturen muß man alle 1—2 Wochen überimpfen. Besser haltbar sind sie in Serumbouillongemischen sowie namentlich in Gelatinekulturen (Stiche), die man 1—2 Tage bei 22° auswachsen läßt und dann im Kühlen aufbewahrt.

Das Temperaturoptimum der Streptokokken liegt bei 35 bis 37°, ihr Minimum bei 12—20°, ihr Maximum bei 40—43° C. — Sie sind fakultative Anaerobier. Einige Stämme wurden isoliert, die anaerob besser, andere, die nur anaerob wuchsen.

Von den chemischen Umsetzungen, die sie auf Nährböden herbeiführen, ist die Säurebildung näher studiert worden, man glaubte diese Eigenschaft zur Differenzierung benutzen zu können. Sie ist aber bei den einzelnen Stämmen sehr verschieden. Regelmäßig wird der Traubenzucker von den Streptokokken angegriffen, es entsteht Milchsäure (kein Gas). Die Säurebildung kann man in Bouillonkulturen leicht feststellen (Titration unter Zusatz von Rosolsäure als Indikator), auch in Lackmusbouillon mit Traubenzuckerzusatz oder in Lackmusmolke ist sie schon nach einem Tage ausgesprochen. Die Zersetzung anderer Zuckersorten ist unregelmäßig, am häufigsten kommt es nächst der Zerlegung des Traubenzuckers zu der von Maltose. Impft man Milch, so wird sie von manchen Stämmen in etwa 4 Tagen zur Gerinnung gebracht, und zwar ebenfalls durch Säurewirkung. Man bringt übrigens diese in den Streptokokkenkulturen auftretende Säure in Zusammenhang mit der geringen Lebensdauer der Streptokokken auf den künstlichen Substraten (Muskelzucker), man wird namentlich in den Nährböden mit Zuckerzusatz die Bebrütung nicht zu lange fortsetzen dürfen, wenn die Kulturen eine Zeitlang lebensfähig bleiben sollen. Manche Streptokokken erzeugen im blut- und serumhaltigen

Nährböden ebenso wie im Eiter usw. Gas (H_2S) unter Gestanksbildung (Strept. putridus).

Die Resistenz der Streptokokken gegen schädigende Einflüsse kann sehr verschieden sein. Es kommt u. a. sehr darauf an, in welcher Umgebung sie sich befinden: so können sie monatelang am Leben bleiben, wenn eine umhüllende Schicht den Zutritt der Luft und das völlige Austrocknen hindert, wie z. B. im getrockneten Eiter, während sie in Kulturen auf festen Nährböden dem Trocknen nur wenige Tage Widerstand leisten. Erwärmen auf 70° tötet die in wässeriger Suspension befindlichen Kokken in einer Stunde ab (bei 65° sind zur Tötung 2 Stunden nötig). Manche Stämme erwiesen sich widerstandsfähiger.

Ihre Resistenz gegen Desinfizientien ist keine sehr große: Sublimat hat eine sehr stark entwicklungshemmende Wirkung, auch als Tötungsmittel leistet es ebenso wie Karbolsäure, Lysol usf. gute Dienste. In Bouillon suspendierte Streptokokken sind bei einer einviertelstündigen Einwirkung von Sublimat 1:1500, Karbolsäure 1:200, Lysol 1:200 vernichtet.

Die Streptokokken nehmen ihren Weg zu den Geweben und Organen des Körpers vor allem von der äußeren Haut, ferner von den Schleimhäuten aus. Unter den Schleimhäuten gibt die Schleimhaut des Mundes, speziell die der Tonsillen eine der wichtigsten Eintrittspforten für den Keim ab, auch von den Schleimhäuten der Luftwege und des Darmes nehmen Infektionen ihren Ausgang, desgleichen von der Schleimhaut der Konjunktiva, der Vagina, des Uterus usf. Für die Entstehung einer Streptokokkeninfektion müssen disponierende Momente gegeben sein, im einzelnen sind diese noch wenig erforscht. Sicher ist, daß für das Eindringen von der Haut und Schleimhaut aus Verletzungen, auch solche geringfügiger Art, in Betracht kommen. Es werden daher alle Stellen der Haut und Schleimhaut, die leicht oberflächlichen Läsionen ausgesetzt sind, eine gewisse Disposition besitzen, ebenso wie Menschen mit leicht vulnerabler Epidermis, mit oft aufgesprungener Haut usf. Auf den Schleimhäuten wirken aber nicht nur Kontinuitätstrennungen disponierend, sondern Veränderungen der Schleimhaut bei katarrhalischen Zuständen usf. So schließt sich Erysipel oft an Schnupfen an. Die Tonsillen scheinen im hypertrophischen Zustand den Streptokokken besonders leicht Eintritt zu gewähren. Die später zu erwähnende Tatsache, daß im menschlichen Körper an manchen Stellen sich dauernd Streptokokken aufzuhalten pflegen, weist eindringlich darauf hin, daß wir für das Zustandekommen einer Streptokokkeninfektion gerade den disponierenden Faktoren eine erhebliche Bedeutung beizumessen haben, und zwar werden wir im Körper eine örtliche und allgemeine Disposition annehmen müssen. So wird beim Geburtsakt durch Druck auf die Schleimhäute des Genitaltraktus oder durch Zerrungen, Rißwunden usf. eine örtliche Disposition geschaffen, der weibliche Organismus selbst aber erfährt durch die Gravidität und den Geburtsakt eine Schwächung und allgemeine Disposition. Auch eine ganze Reihe von Krankheiten machen den Organismus an bestimmten Stellen oder allgemein für Streptokokkeninfektionen geneigt, wir kennen den Streptokokkus als gefürchtetsten Mischinfektionserreger (bei Diphtherie, Tuberkulose, Scharlach, Masern, Gelenkrheumatismus usw.).

Mit der Frage der Disposition steht die der Virulenz in innigstem Zusammenhang, hierüber s. unten.

Über die Inkubationszeit sind beim Menschen Erfahrungen gesammelt worden, als man maligne Geschwülste durch Injektion von Streptokokken zu heilen suchte, die Inkubation betrug etwa 1—2 Tage. Sie kann aber nach anderen Erfahrungen kürzer und länger sein, nur einige Stunden, aber auch 14 Tage betragen. Fehleisen beobachtete bei Impfungen mit Reinkulturen eine Inkubation von 15—61 Stunden.

Mit dem variablen Verhalten der biologischen Eigenschaften der Streptokokken deckt sich die Verschiedenheit der Krankheitsbilder und der pathologisch-anatomischen Befunde. Wir gruppieren diese Erkrankungen in der Weise, daß wir die Streptokokken als Erreger von Haut- und Schleimhauterkrankungen, von Eiterungen und Allgemeininfektionen im folgenden berücksichtigen.

1. Das Erysipel. Hierbei dringen die Streptokokken durch kleine Verletzungen der Haut ein, vermehren sich in den Lymphgefäßen und Lymphspalten außerordentlich stark, so daß es zur Schädigung des Gewebes und der Blutgefäße kommt. Die Folge ist eine starke Hyperämie mit entzündlichem Charakter, Leukozyteneinwanderung ins Gewebe, starke seröse Infiltration, mitunter fibrinöse Exsudation. Äußerlich gibt sich die Erkrankung durch eine umschriebene, diffuse hohe Rötung und Schwellung kund. Die Krankheit beginnt meist plötzlich mit hohem Fieber. Die betroffenen Stellen sind stark gespannt und schmerzhaft, ebenso die benachbarten Lymphdrüsen. Die Kokken gehen, nachdem der Höhepunkt der Infiltration erreicht ist — das ist nach wenigen Tagen der Fall — sehr rasch zugrunde, es kann aber nun zu weiteren Schüben kommen: die Kokken wachsen in Lymphspalten weiter, der Krankheitsprozeß wechselt den Ort (Erysipelas migrans). Mitunter kommt es an der Oberfläche zur Blasenbildung (Erysipelas bullosum) oder in schweren Fällen zur Nekrotisierung des Coriums (Erysipelas gangraenosum). Schreitet die Infektion auf die Subkutis fort, so kann eine Phlegmone folgen. Einbruch in die Blutgefäße kann zur Allgemeininfektion führen.

2. Eine häufige, durch Streptokokken veranlaßte Erkrankungsform trägt im pathologisch-anatomischen Sinne den Charakter „diphtherischer“ Entzündung, sie betrifft Schleimhäute, die zunächst entzündliche, koagulierende Infiltration und im Gefolge Gewebsnekrose aufweisen, so z. B. die Schleimhaut des Pharynx, des Uterus, aber auch die Schleimhaut der Luftwege, der Konjunktiva, des Darmes usf. Hierher gehören manche Anginen, ferner die Endometritis necrotica. Es dürfte sich empfehlen, für diese Schleimhauterkrankungen die Bezeichnung diphtherisch, bei der man doch heute an eine Beteiligung von Diphtheriebazillen denkt, fallen zu lassen, vielmehr für diese durch Streptokokken veranlaßten Krankheitsprozesse einen anderen Ausdruck zu wählen (z. B. nekrotisierend).

3. Bei weitem am häufigsten tritt uns der Streptokokkus aber als Eitererreger entgegen, seine Vermehrung im subkutanen Gewebe führt zu Phlegmonen, wie er überhaupt im lockeren Bindegewebe die günstigsten Wachstumsbedingungen findet; auch im Muskel kommt es zu Eiterungen, namentlich auch auf den serösen Häuten, in den Gelenken, Lungen usf. — Im allgemeinen sind diese Streptokokken-

eiterungen dadurch von den Staphylokokken unterschieden, daß sie mehr die Neigung zum Fortschreiten besitzen und daß es hierbei weniger leicht zur Einschmelzung des Gewebes kommt, das vielmehr eiterig-fibrinös infiltriert ist. Die Umgebung ist dann meist ödematös. Die Tendenz des Weiterkriechens bildet die hauptsächliche Gefahr der Streptokokkeninfektionen: die Kokken finden dann leicht den Weg zur Blutbahn, und zwar entweder vermittels der Lymphgefäße oder auch direkt. Die infizierten Lymphgefäße können an der Haut als rote Streifen und ziemlich harte Stränge erscheinen (Lymphangitis), die Kokken dringen weiter bis zu den Lymphdrüsen vor (Lymphadenitis), in den Lymphgefäßen sowohl wie in den Lymphdrüsen kann es zur Vereiterung kommen, ebenso ist von den Lymphbahnen aus bei Phlegmonen und bei Abszedierung die Einschwemmung der Kokken ins Blut leicht möglich. Der direkte Einbruch der Kokken in die Blutgefäße erfolgt entweder von den Kapillaren oder von kleineren und größeren Blutgefäßen aus, wenn der primäre Herd zur Entstehung thrombophlebitischer oder thromboarteriitischer Prozesse Anlaß gab. Bei Einschmelzung des Thrombus findet dann leicht mit Thrombuspartikelchen die Verschleppung der Kokken in die großen Blutbahnen statt.

Das weitere Verhalten der Streptokokken nach Eindringen in die Blutbahn hängt nun von verschiedenen Umständen ab: von ihrer Menge, ihrer Lokalisation, ihrer Virulenz, von der Widerstandsfähigkeit der befallenen Gewebe und des Organismus. Jedenfalls ist ihre bloße Anwesenheit im Blut noch nicht gleichbedeutend mit „Sepsis“, vielmehr sind bei Streptokokkenerkrankung namentlich unter Benutzung von Anreicherungsverfahren ziemlich häufig die Kokken im Blut zu finden, ohne daß septische Erscheinungen auftreten. — Man spricht von Streptokokkensepsis, wenn es in der Blutbahn zu stärkerer Vermehrung der Kokken kommt (Bakteriämie) oder wenn der Übertritt von Streptokokken aus der Einbruchsstelle her ein besonders reichlicher und sich wiederholender ist. Es kann aber auch der Blutbefund ein relativ geringer sein, dann werden die schweren Allgemeinerscheinungen in der besonders toxischen Wirkung der Kokken ihren Grund haben. Ist die Widerstandsfähigkeit eines Körpers eine geringe oder ist die Virulenz der Kokken eine besonders hohe, so wird auch die Vermehrung in der Blutbahn in der Regel ausgiebiger und rascher stattfinden.

Die in die Blutbahn gelangten Streptokokken können nun an den verschiedensten Stellen sich ansiedeln, sie sind zunächst namentlich in den Endothelzellen der Kapillaren verschiedener Organe anzutreffen. Eine gewisse Vorliebe zeigen sie für die Nieren, aber auch für Leber, Milz, Lungen, Herzmuskel; hier treten die Metastasen als kleine („miliare“) Abszesse in die Erscheinung. Mit jedem Einbruch von Streptokokken in die Blutbahn ist auch die Gefahr ihrer Etablierung auf den Herzklappen (Endokarditis) gegeben. Umfangreichere pyämische Herde entstehen, wenn Streptokokkenembolien kleine oder größere Arterienstämme verschließen. Handelt es sich dabei um Endarterien, so kann es zur Infarktbildung kommen, es entstehen keilförmige Abszesse (z. B. in der Lunge).

Den geschilderten verschiedenartigen pathologisch-anatomischen Veränderungen entsprechen die mannigfaltigsten Krankheitsbilder.

Anschließend an die erysipelatöse Entzündung können sich Phlegmonen, Pleuritis, Peritonitis, Meningitis, Gelenkentzündung, seröse Schleimhauteiterungen usf. einstellen; Streptokokkenangina kann Abszesse (an den Tonsillen), Otitis media usf. im Gefolge haben. Namentlich läßt auch die Ätiologie der puerperalen Infektionen diese Mannigfaltigkeit der Krankheitsbilder erkennen: hier erzeugen die Streptokokken zunächst die oben erwähnte nekrotisierende Endometritis. Von diesem primären Kokkenherde aus können nun die verschiedenartigsten eiterigen Prozesse, Abszesse, Phlegmonen ihren Ausgang nehmen: Parametritis, Peritonitis, Pleuritis, Perikarditis können entstehen, schließlich Sepsis, Pyämie.

Bei dieser Verschiedenartigkeit der pathologisch-anatomischen Veränderungen sowohl wie der Krankheitsbilder war es nur natürlich, anzunehmen, daß verschiedene Streptokokkenarten für diese Verschiedenheiten verantwortlich zu machen seien. Diese Annahme hat sich nicht bestätigt, man hat vielmehr die gemeinsame ätiologische Basis gefunden. Es ist sichergestellt, daß die gleichen Streptokokken, die vom Erysipel stammen, Eiterung, Puerperalfieber usf. erzeugen können, daß andererseits von eiterigen Prozessen (Phlegmonen, Pleuritis usf.) bezogene Streptokokken imstande sind, Erysipel hervorzurufen usf. (Lehre von der Unität der Streptokokken). — Wie wir aber sehen werden, pflegt man heute doch und nicht ohne Berechtigung trotz der Richtigkeit obiger Beobachtungen einige Streptokokkenarten von dem Streptococcus pyogenes longus, dem wichtigsten und hauptsächlichsten Vertreter der Streptokokkengruppe, abzugrenzen.

Es sei noch erwähnt, daß man als kryptogenetische Streptokokkeninfektion (z. B. Sepsis) eine solche bezeichnet, bei der die Eingangspforte der Streptokokken nicht erkennbar ist und Krankheitserscheinungen nicht vorangegangen waren.

Streptokokken sind nun auch bei einer Reihe von Krankheitsprozessen zu finden, bei denen sie nicht oder nicht ausschließlich als Erreger in Frage kommen, sondern bei denen sie als Mischinfektionserreger fungieren.

Da bei einigen solcher Erkrankungen die eigentlichen Erreger nicht bekannt sind, so lag es nahe, die häufigen Befunde von Streptokokken in ursächlichen Zusammenhang mit der betreffenden Erkrankung zu bringen. Das gilt z. B. für das Scharlach. Hier können in 50—70% (bei Leichen) Streptokokken gefunden werden, auch zeigt das Serum des Scharlachkranken spezifische Antikörper gegen Scharlachstreptokokken (opsonische, komplementbindende). Gleichwohl existiert kein Beweis dafür, daß die Streptokokken die Erreger des Scharlachs seien.

Auch bei Gelenkrheumatismus (Polyarthritis acuta) ist die ätiologische Forschung noch nicht so weit gediehen, daß man die Streptokokken, die auch hier häufig anzutreffen sind, als Erreger des Krankheitsprozesses ansprechen dürfte. Tatsache ist, daß einem Gelenkrheumatismus häufig eine Angina vorausgeht, bei der man Streptokokken oft nachgewiesen hat. Ebenso hat man bei einer häufigen Komplikation des Gelenkrheumatismus, der Endokarditis, Streptokokken nicht selten nachgewiesen. Man findet aber bei diesen Prozessen auch andere Kokken (Staphylokokken, Pneumokokken), auch

sprechen klinische und pathologisch-anatomische Erfahrungen nicht für die ätiologische Bedeutung der Streptokokken, vielmehr sind sie als Begleitbakterien aufzufassen.

Dasselbe gilt für ihre Anwesenheit bei Masern, Keuchhusten, Influenza, Pocken.

Ganz besonders häufig sind sie ferner bei Diphtherie und Lungentuberkulose anzutreffen. Noch nicht völlig sichergestellt ist, ob sie nicht auch bei einer Reihe von Anginen lediglich sekundär beteiligt sind. Auch bei zahlreichen Darmerkrankungen (Ruhr, Sommerdiarrhöe) sind sie als Mischinfektionserreger anzutreffen, nach Escherich ist ihnen aber auch eine primär infektiöse Bedeutung bei Enteritis der Säuglinge beizumessen.

In allen diesen Fällen der Mischinfektion dürfte die Beteiligung der Streptokokken auf eine nicht unwesentliche Verschlimmerung des Krankheitsprozesses hinauslaufen, sind sie doch selbst nun auch imstande, Schädigungen herbeizuführen, sie bedingen die Gefahr der Sepsis, ihre Gifte addieren sich zu denen der eigentlichen Krankheitserreger. Aber sie sind wohl auch imstande, indirekt das Krankheitsbild zu beeinflussen. Die Gewebsschädigungen, die sie veranlassen, können das Wachstum der anderen, bei dem Prozeß beteiligten Infektionserreger begünstigen. Auch kann bei gemeinsamer Wucherung von Streptokokken und pathogenen Keimen eine Virulenzerhöhung der letzteren z. B. von Diphtheriebazillen (Roux und Yersin) beobachtet werden. Vielleicht ist auch das Umgekehrte anzunehmen, d. h. die Intensität der Vermehrung und der Giftbildung der Streptokokken kann durch die direkte und indirekte Wirksamkeit der eigentlichen Krankheitserreger eine Steigerung erfahren.

Der Nachweis der Streptokokken im Erkrankungsherde stößt meist auf keine besondere Schwierigkeit. Im mikroskopischen Präparate sind sie nach den oben angegebenen Methoden (Gram!) darzustellen. Freilich sind sie nicht in jedem Stadium des Krankheitsprozesses in reichlicher Menge zu finden, man muß oft längere Zeit die Präparate durchsuchen, mitunter erhält man erst durch die Kultur Aufschluß. Ihr Nachweis im gefärbten Präparat wird auch dadurch erschwert, daß sie im Gewebe oft nicht die für die Kultur typischen Ketten, sondern nur Diplo- und Einzelkokken bilden. — Man bestreicht dann mit dem Material Traubenzucker-, oder Glyzerin-, oder Pferdefleischagar (Plattenoberflächen), neuerdings verwendet man in erster Linie aus unten entwickelten Gründen die Oberflächen von Blutagarplatten. — Ist in dem mikroskopischen Präparate der Befund sehr spärlich oder negativ, so muß man eine größere Aussaatmenge wählen, in diesem Falle empfiehlt sich das von Lingelsheimsche Anreicherungsverfahren (Übertragen des Materials in Traubenzuckerbouillon, von hier aus nach Bebrütung Impfen fester Nährböden). Diese Vorkultur verspricht namentlich bei Untersuchung von Blut, Urin, Vaginalsekret, Enteritisstuhl usf. Erfolg. — Bei Erysipel führt am sichersten die Exzision kleiner Hautstückchen der peripheren Partien zum Ziele. — Zur Ergänzung der mikroskopischen und kulturellen Diagnose bedient man sich des Tierversuchs, man impft Mäuse oder Kaninchen subkutan oder intraperitoneal (s. u.).

Man findet nun Streptokokken nicht nur bei Krankheitsprozessen, die sie veranlassen oder bei denen sie sekundär beteiligt sind, sondern

auch beim gesunden Menschen. Hier sind es namentlich die Schleimhäute der oberen Luftwege, der Nase, der Nasenhöhlen, der Konjunktiva, des Rachens, ferner des Darmes, der Vagina usf., auf denen Streptokokken auch unter normalen Verhältnissen vorkommen. Während man früher glaubte, daß alle diese beim Gesunden nachgewiesenen Kettenkokken dem Pyogenes zuzurechnen seien, ist man heute unter Berücksichtigung neuerer Differenzierungsmethoden zu einer hiervon abweichenden Ansicht gekommen. Es hat sich allerdings ergeben, daß Streptokokken, die morphologisch und kulturell nach den bisher üblichen Methoden von dem Pyogenes nicht zu unterscheiden sind, wohl bei keinem gesunden Menschen fehlen, aber schon die Tierversuche haben ein sehr wechselndes Verhalten dieser Stämme gezeigt. Das würde nun noch nicht gegen ihre Pyogenität sprechen (s. u.), aber auch die biologischen Untersuchungen, namentlich auch die Prüfung auf Hämolysine, mahnen doch zur Vorsicht, alle diese Kettenkokken der Schleimhäute ohne weiteres als pyogene hinzustellen. So sprechen auch die neuesten Untersuchungen Thalmanns dafür, daß die regelmäßig auf den Tonsillen gesunder Menschen haftenden Streptokokken in der Hauptsache saprophytischer Art sind. Wir besitzen zwar noch keine zuverlässige Methode, die menschenvirulenten Kettenkokken von den avirulenten zu unterscheiden und müssen den Entscheid der Frage der weitgehendsten Ubiquität der Streptokokken noch zurückstellen, dürfen aber doch wohl auf Grund der bisherigen Untersuchungen und im Hinblick auf das Verhalten anderer Infektionserreger annehmen, daß durchaus nicht alle beim Gesunden gefundenen Streptokokken dem Pyogenes zugehören, daß manche nichts mit ihm zu tun haben oder nur ihm ganz entfernt verwandt sind, daß andere hinwiederum ursprünglich typisch waren, aber ihre Pathogenität einbüßten und daß wir endlich alle Zwischenstufen bis zum virulenten Typus auch beim Gesunden zu erwarten haben. Vgl. hierzu die Ausführungen unter „Verbreitungsweise“.

Tierpathogenität. Als Versuchstiere für die vom Menschen stammenden pyogenen Kettenkokken dienen vor allem weiße Mäuse und Kaninchen. Unter den letzteren sind die jungen und die weißen am brauchbarsten. — Im allgemeinen ist aber die Empfänglichkeit selbst von Mäusen und Kaninchen keine besonders hohe, aber sie ist doch noch ausgesprochener als die von Meerschweinchen, Ratten, Hunden, Ziegen, Schafen, Pferden.

Mäuse impft man subkutan oder intraperitoneal. Es kommt bei Verwendung mäusevirulenter Stämme nach 1—4 Tagen zur Allgemeininfektion, man findet die Kokken dann im Blut und in allen Organen. Schwächer virulente Stämme töten die Tiere erst nach 1—2 Wochen oder aber es kommt nur zur Eiterung oder zur Infiltration an der Impfstelle. Über die zu verwendende Quantität des Impfmaterials läßt sich von vornherein nichts sagen, man nimmt etwa 0,1—0,3 ccm von 1—2tägigen Bouillonkulturen, mitunter aber genügt der tausendste bis hunderttausendste Teil hiervon.

Ähnlich kann der Verlauf der Infektion bei Kaninchen sein, hier kann es bei hochvirulenten Stämmen schon nach 24 Stunden bei Einverleibung kleinster Dosen (0,000001 ccm) zur Allgemeininfektion kommen. Ist die Virulenz geringer, so treten auch Lokalerscheinungen auf: bei Impfung am Ohr Infiltration, Erysipel, Phlegmone; bei intra-

peritonealer Einverleibung Peritonitis mit eiterigem Exsudat. Bei längerer Dauer der Infektion sind metastatische Herdbildungen in Nieren, Leber, Lungen, Gelenken zu beobachten. Waren die Streptokokken von noch schwächerer Virulenz, so können die Tiere unter Abmagerung erst nach Wochen zugrunde gehen. — Was den Infektionsmodus anlangt, so treten Allgemeininfektionen nach intraperitonealer, intrapleuraler oder intravenöser Einverleibung häufiger auf als nach der subkutanen. Auch die intraartikuläre und intramuskuläre Applikation werden zur Virulenzprüfung empfohlen.

Oft zeigt sich, daß die Virulenz der Streptokokken für Tiere eine völlig einseitige ist: so braucht ein für Mäuse virulenter Stamm diese Eigenschaft gegenüber dem Kaninchen nicht zu besitzen. Die Virulenz ist nun einer experimentellen Steigerung fähig, und zwar durch Tierpassage: man schickt die Streptokokken z. B. durch eine Serie von Mäusen, indem man zunächst mit übertödlichen Dosen beginnt und diese dann bei Weiterimpfungen vermindert. Dabei lassen sich extrem virulente Kokken erzielen, von denen sicher einzelne Exemplare (1—$^1/_{10}$-Millionstel — und noch weniger — Kubikzentimeter der Bouillonkultur) die Versuchstiere zu töten vermögen. Die Zunahme der Virulenz erstreckt sich dann wohl auch auf andere Tierarten, aber es sind auch mitunter solche für Mäuse hochvirulente Kettenkokken für Kaninchen nur von geringer Infektiosität, auch die für Kaninchen äußerst virulenten Streptokokken können bei Verimpfung auf den Menschen versagen (Koch und Petruschky), wie ja umgekehrt die menschenpathogenen Streptokokken, selbst die frisch von malignen Prozessen bezogenen, sich für Mäuse oder Kaninchen wenig oder nicht virulent erweisen können. Hier liegt der Schwerpunkt für die kritische Beurteilung vieler Fragen des Virulenz- und Immunitätsproblems bei den Streptokokken: die Resultate der Tierversuche dürfen nicht ohne weiteres auf das Verhalten der Streptokokken im menschlichen Organismus übertragen werden.

Auch darin liegt bei den Tierversuchen eine Schwierigkeit, daß die Wirkungsweise der Streptokokken nicht nur von der außerordentlich schwankenden Virulenz, der Applikationsstelle, der Größe der Dosis, sondern auch von der jeweiligen Widerstandsfähigkeit der einzelnen Tierindividuen abhängt.

Wie die Lebensfähigkeit, so ist auch die Virulenz der Streptokokken auf den künstlichen Nährböden sehr labil, am besten erhält sie sich in Gelatinestichkulturen (s. S. 693), sowie in defibriniertem Blut (v. Lingelsheim) oder in Serumbouillon. Der Luftsauerstoff schädigt die Virulenz, ebenso Zuckergehalt der Nährböden (Säurebildung).

Von den Streptokokkenerkrankungen der Tiere ist die wichtigste die Druse der Pferde (Adenitis equina, Coryza contagiosa), die namentlich junge Pferde befällt, mit Katarrh der Schleimhäute der Luftwege beginnt und die Lymphdrüsen stark in Mitleidenschaft zieht; diese kommen oft zur Vereiterung, auch können Pneumonie oder Pyämie folgen. — Die Drusestreptokokken gleichen morphologisch und kulturell den menschenpathogenen, indessen ist ihre Identität nicht anzunehmen (O. Müller). — Auch bei der Brustseuche der Pferde werden Streptokokken gefunden, die aber hier wohl als Mischinfektionserreger anzusprechen sind. — Die bei der Mastitis der Kühe in manchen Fällen

nachzuweisenden Streptokokken dürften als eine besondere Art aufzufassen sein, wenigstens die als Gram-negativ beschriebenen. Die anderen bedürfen noch näherer Prüfung.

Die Frage der Giftbildung der Streptokokken bedarf noch weiterer Klärung. Bei künstlicher Kultivierung weisen die keimfreien Filtrate (besonders von Serumbouillon) wechselnde Mengen von Giftstoffen auf, die man z. B. bei Verimpfung auf Kaninchen konstatieren kann. Merkwürdigerweise geben gerade die stärker virulenten Kulturen eine geringere Ausbeute an diesen löslichen Toxinen als weniger virulente. — Daneben aber ist auch ein allerdings sehr schwach wirkendes Endotoxin vorhanden, das man z. B. in den durch Erwärmen abgetöteten Streptokokken nachweisen kann. Bei diesem Kontrast der geringen Giftbildung der Streptokokken in vitro und in vivo müssen wir wohl annehmen, daß gerade die Streptokokken erst im Kontakt mit dem Organismus die wirksamen Giftstoffe liefern oder zu ihrer Entstehung Anlaß geben.

Ein weitgehendes Interesse haben die Hämolysine der Streptokokken gefunden: namentlich hat Schottmüller in neuerer Zeit auf diese Fähigkeit der Streptokokken aufmerksam gemacht. Die blutlösende Eigenschaft der Streptokokken kann man ebenso wie diejenige der pyogenen Staphylokokken sowohl auf Blutagarplatten (2 ccm Blut auf 5 ccm Agar), auf denen sich um die Kolonien herum ein heller Hof bildet, als auch in flüssigen, mit Blut versetzten Nährböden erkennen, hier wird die Flüssigkeit lackfarben (burgunderrot). Dieses Hämolysin der Streptokokken ist ein Sekretionsprodukt, es ist konstant in den keimfreien Filtraten der Kulturen (man nimmt nach H. Braun am besten Serumbouillon, 8—12 Stunden alt nach reichlicher Einsaat) anzutreffen. Die blutlösende Wirkung erstreckt sich vor allem auf die roten Blutkörperchen von Kaninchen, Mäusen, Menschen. Das Hämolysin ist sehr labil, es wird zerstört durch ½stündiges Erwärmen auf 60°, es gilt als Hämotoxin und ist bei den von verschiedenen menschlichen Krankheitsprozessen bezogenen Streptokokken (Eiter, Angina, Sepsis, Scharlach) identisch.

Schottmüller hat vorgeschlagen, die Streptokokkenhämolyse für die Systematik dieser Kokken zu benutzen. Man kann je nach dem Verhalten der Streptokokken auf der Blutplatte unterscheiden:

1. Den Streptococcus longus. Um die weißgrauen Kolonien herum erscheint auf der Blutagarplatte ein heller Hof. Der Kokkus ist beim Menschen bei den meisten Streptokokkeninfektionen (Erysipel, Phlegmonen, Sepsis, Puerperalfieber, Scharlach) zu finden, er ist auch bekannt unter dem Namen Str. pathogenes s. erysipelatos s. pyogenes. Während er eine hohe Menschenpathogenität besitzt, ist seine Tierpathogenität bei der Verimpfung der frisch vom Menschen gewonnenen Kulturen nur als eine mäßige zu bezeichnen.

2. Streptococcus viridans s. mitior, bildet auf der Blutplatte grau-grünliche Kolonien, erzeugt kein Hämolysin (oder nur eine Spur). Beim Menschen zu finden bei chronischer Endokarditis und leichteren gnfektionen der Schleimhäute. Auch für Tiere ist die Virulenz sehr Iering.

3. Streptococcus mucosus, ruft auf der Blutplatte auch eine graugrüne Verfärbung hervor, seine hämolytische Wirkung ist schwach

und erst nach einigen Tagen wahrnehmbar. Seine wichtigsten Merkmale sind: schleimiges Wachstum auf Kultur, Kapselbildung im Tierkörper. Steht den Pneumokokken nahe. Wird gefunden in den oberen Luftwegen, bei Otitis, Meningitis, Parotitis, kruppöser Pneumonie. Hochpathogen für Mäuse.

Eine allseitige Anerkennung hat diese Einteilung nicht gefunden. Das Verhalten auf der Blutplatte bietet eben nur quantitative Unterschiede. Auch sind pathogene Stämme des Streptococcus longus ohne Hämolysinbildung beschrieben (Traugott, Thalmann). Die Virulenz für den Menschen ist unabhängig von der Hämolyse. Die nichthämolysierenden pathogenen langen Streptokokken sind, wie es scheint, relativ selten, so daß diese Einteilung doch eine gewisse praktische Bedeutung besitzen dürfte.

Im Anschluß an diese Versuche der Differenzierung der Streptokokken durch den Nachweis ihrer Hämolysinbildung sei erwähnt, daß man auch morphologische und noch weitere kulturelle Merkmale hierzu herangezogen hat, so hat man die in kurzen Ketten wachsenden Streptokokken unter dem Namen Streptococcus brevis zusammengefaßt, ferner Kettenkokken mit extrem langen Ketten als Streptococcus longissimus und solche, die in Bouillon fest zusammenhängende Flocken bilden, als Streptococcus conglomeratus bezeichnet. Der Streptococcus conglomeratus ist aber wohl nicht als ein besonderer Streptokokkus anzusehen, die verschiedenartigen Streptokokken (Strept. pyogenes longus, Strept. viridans) können in Form des Conglomeratus erscheinen. Der Streptococcus longissimus zeigt geringe oder keine Hämolyse und größere saftige Kolonien mit Grünfärbung auf Blutplatten. Er ist auf den Tonsillen als Saprophyt regelmäßig zu finden und von dem Streptococcus pyogenes longus zu trennen, es ist ihm eine Sonderstellung in der Gruppe des Streptococcus viridans zuzuweisen.

Nach Thalmann verwendet man am besten einen Blutagar, hergestellt aus 5 Tropfen Menschenblut mit 5—10 ccm Fleischwasseragar zur Untersuchung auf Streptokokken: hier bilden die pyogenen Streptokokken einen großen hellen Hof um die Kolonien und lassen sich leicht von den auch mikroskopische Charakteristika aufweisenden Kolonien des Streptococcus viridans, Pneumokokkus und der Influenzabazillen trennen.

Immunität. Die Frage, ob beim Menschen eine natürliche Immunität gegen Streptokokken vorkommt, ist noch nicht genügend geklärt. Das Überstehen einer Streptokokkeninfektion hinterläßt jedenfalls keine Immunität: Erysipele und Anginen befallen den Menschen auch in kurzen Zwischenräumen nicht so selten mehrfach. Daß sich trotzdem im Organismus gewisse Antikörper bilden, ist durch neuere Untersuchungen wahrscheinlich gemacht.

Bei Tieren ist die aktive Immunisierung unschwer durchzuführen. Man beginnt die Vorbehandlung in der Regel mit abgetöteten Kulturen (Bouillonkulturen oder deren Bodensätze, 2 Stunden 56°), um dann abgeschwächte und schließlich virulente Streptokokken zu verabreichen. Namentlich bei intravenöser Applikation können auf diese Weise Kaninchen, Pferde, Esel zu einer hohen Immunitätsstufe geführt werden. Auch eine passive Immunisierung von Tieren ist möglich: Das Serum der aktiv immunisierten Tiere vermag andere

Tiere gegen die tödlichen Dosen virulenter Kultur zu schützen, ja es vermag auch eine Heilwirkung bei schon infizierten Tieren auszuüben.

Das Immunserum enthält 1. Agglutinine. Diese beeinflussen in der Regel den zur Vorbehandlung der serumliefernden Tiere benutzten Stamm am stärksten, andere Kettenkokkenstämme weniger oder nicht. Schwächer virulente Streptokokken werden in manchen Fällen stärker agglutiniert als virulentere. Diese agglutinatorische Wirksamkeit der Immunsera verläuft aber ziemlich regellos, so daß die Methode für die Identifizierung der Kokken vorläufig keinen Nutzen bringt.

2. Ferner sind im Immunserum Stoffe nachgewiesen, welche die Phagozytose der Streptokokken befördern (Denys und Leclef, Bordet), Neufeld hat bakteriotrope Antikörper im Immunserum gefunden. Man ist heute geneigt anzunehmen, daß diese die Phagozytose befördernde Eigenschaft des Streptokokkenimmunserums bei der passiven Verabreichung das Wesentliche zur Herbeiführung des Schutzes und der Heilung im Tierversuch darstellt.

Bakterizide und antitoxische Antikörper scheinen dabei nicht beteiligt zu sein.

Serumtherapie. Der prompt schützende und heilende Effekt, den manche Streptokokkensera im Tierversuch äußern, mußte zu der Hoffnung berechtigen, daß sie auch bei menschlichen Infektionen eine spezifische Wirkung entfalten möchten. Zu prophylaktischen Zwecken sind solche Sera (auch in Gemeinschaft mit abgetöteten Streptokokken, Simultanimpfung) z. B. bei schweren geburtshilflichen Eingriffen, bei Scharlach usf. empfohlen worden. Ein Urteil läßt sich zurzeit über den Erfolg noch nicht bilden. — Bei weitem häufiger sind die Streptokokkensera zu Heilzwecken in Anwendung gebracht worden. Die bekanntesten Handelspräparate sind das Streptokokkenserum von Marmorek, ferner von Aronson (Chemische Fabrik Schering, Berlin), von Tavel (Berner Seruminstitut), von Moser (K. K. serotherapeutisches Institut Wien), von Menzer (Merck, Darmstadt), von Meyer-Ruppel (Höchster Farbwerke). Die Sera unterscheiden sich durch ihre Herstellungsweise. Zur Gewinnung des Marmorekschen Serums wird ein durch Kaninchenpassage hochvirulent gewordener Streptokokkenstamm benutzt, es ist also monovalent. Das Tavelsche Serum wird durch Injektion verschiedener menschenpathogener, nicht durch Tierpassage veränderter Stämme erhalten, es ist polyvalent. — Zur Gewinnung des Moserschen Serums dienen Scharlachstreptokokken, zur Gewinnung des Menzerschen dienen Streptokokken von Gelenkrheumatismus; beide sind polyvalent, die verwendeten Kulturen sind nicht der Tierpassage unterworfen. — Aronsons Serum ist ein Mischserum: das eine Serum wird von Pferden nach Immunisierung mit hochvirulenten Tierpassagestämmen gewonnen, das andere durch gleichzeitige Vorbehandlung der Pferde mit verschiedenen, direkt von menschlichen Streptokokkeninfektionen ohne Tierpassage gezüchteten Kulturen. — Bei dem Serum von Meyer-Ruppel endlich wird bei allen Pferden die Grundimmunität zunächst durch Verabreichung hochvirulenter Passagestämme gesetzt und danach werden die verschiedenen Pferde mit verschiedenen menschenpathogenen Stämmen ohne voraufgehende Tierpassage weiter behandelt. Schließlich werden alle diese Sera gemischt.

Ein Mangel bei der Anwendung solcher Streptokokkenseren ergibt sich daraus, daß ihre Prüfung entweder überhaupt unmöglich ist (wie bei denjenigen Seris, die durch Behandlung mit menschenpathogenen Streptokokken gewonnen sind, hier könnte die Prüfung ja nur am Menschen erfolgen) oder daß die Prüfung am Tier keine Anhaltspunkte für den Heilwert beim Menschen besitzt (wie bei den mit tiervirulenten Stämmen gewonnenen Seris, da ja Tier- und Menschenvirulenz nicht übereinstimmen). — Über die Erfolge der Behandlung mit Streptokokkenseris gehen die Meinungen der Ärzte so auseinander, daß man von der Wirksamkeit heute noch nicht überzeugt sein kann*). In manchen Fällen (Puerperalinfektion im frühen Stadium) ist anscheinend ein Weitergreifen des Prozesses durch die Serumtherapie verhindert worden. In anderen Fällen von günstiger Wirkung bleibt es fraglich, ob die beobachtete Heilwirkung auf spezifische Bestandteile des Serums zu beziehen ist. — Auch über den therapeutischen Nutzen einer Behandlung mit abgetöteten Streptokokken (Wrights Vakzinetherapie) sind die Meinungen zurzeit noch geteilt.

Hinsichtlich der Verbreitungsweise der Streptokokken und hinsichtlich der Prophylaxe hat im großen und ganzen das bei den Staphylokokken Angeführte Geltung.

Die Propagationsmöglichkeit wird bei den einzelnen Erkrankungen eine ganz verschiedene sein. Am zahlreichsten werden die Streptokokken durch offene Wunden, bei phlegmonösen Erkrankungen nach außen befördert, es werden also alle Verbandmaterialien, alle Instrumente und Hände, die direkt oder indirekt mit solchen Eiterungen in Berührung kommen, die Keime weiter verbreiten können. Bei Erysipel ist die Gefahr, sofern es geschlossene Hautdecken betrifft, keine allzugroße, indessen sind in den Hautschuppen Streptokokken gefunden worden. Greift es auf Schleimhäute über oder handelt es sich um Erysipele mit offenen Wunden, so ist die Gefahr der Ausstreuung bei weitem größer. — Eine starke Aussaat von Streptokokken erfolgt auch bei puerperalen Prozessen, hier ist die Weiterverschleppung der Streptokokken durch Hebammen oft beobachtet. — Während in allen diesen Fällen die Propagierung der menschenpathogenen Kettenkokken eine relativ kurzdauernde ist, können diejenigen Streptokokkenerkrankungen, die die Schleimhäute des Rachens und der Luftwege betreffen, wie es scheint, eine lange Zeit hindurch Anlaß zur Ausscheidung der Keime geben. Namentlich durch Thalmanns Untersuchungen wissen wir, daß von den Anginen aus und von Katarrhen solcher Menschen, welche häufig an Mandelentzündungen leiden, Streptokokken auch nach dem Rückgang der Krankheitserscheinungen verbreitet werden; wir haben es hier zweifellos mit Kokkenträgern zu tun. Leben nun solche Kokkenträger in innigem Kontakt mit anderen Menschen, so besteht die Möglichkeit des Entstehens förmlicher Epidemien, z. B. in Krankensälen, oder des häufigen Auftretens von Panaritien und anderen Streptokokkenerkrankungen in Kasernenstuben oder des hartnäckigen Haftens von Anginen in manchen Alumnaten, Schulen usf. — Wir müssen aber auch an diejenigen Krankheiten denken, bei denen der Streptokokkus Mischinfektionserreger ist: so wird er von Diphtherie-, Scharlach- und

*) Zusammenstellung der Resultate bringt F. Meyer im Handbuch der Serumtherapie von A. Wolff-Eisner, München, J. F. Lehmanns Verlag.

Influenzakranken, vor allem auch vom Phthisiker, der oft große Mengen ausscheidet, propagiert werden.

Wie schon diese Aufzählung zeigt, muß zumal in Anbetracht der nicht geringen Widerstandsfähigkeit eine weitgehende Verbreitung der vom Menschen stammenden pyogenen Streptokokken erwartet werden. Die Prophylaxe hat daher in erster Linie an diesen Stellen einzusetzen, wo die Streptokokken zur Ausscheidung gelangen. Ein gewisser persönlicher Schutz wird durch Reinhaltung des Körpers, sorgfältige Beachtung auch geringfügiger Läsionen, in speziellen Fällen Anwendung von Desinfektionsmitteln, z. B. für die Hände, von Gummihandschuhen usf., zu erreichen sein. — Da wir namentlich von dem Mund und den Luftwegen aus eine Propagation zu befürchten haben, so würden beim Umgang mit Anginakranken usf. die gleichen Kautelen gegen Tröpfcheninfektion in Anwendung kommen müssen wie bei Tuberkulose.

Die Pneumokokken.

(Diplococcus lanceolatus; Diplococcus pneumoniae A. Fraenkel-Weichselbaum.)

Nachdem R. Koch (1881) in Schnittpräparaten von pneumonischen Lungen Kokken in kettenförmiger Anordnung nachgewiesen und Pasteur sowie Sternberg in demselben Jahre bei Kaninchen durch Verimpfung von menschlichem Speichel tödliche Infektion erzeugt und im Blute dieser Tiere Diplokokken mit Kapseln gefunden hatten, die sie züchten konnten (Diplokokkus der Sputumseptikämie), hat A. Fraenkel im rostfarbenen Sputum bei kruppöser Pneumonie diese Diplokokken fast regelmäßig nachgewiesen und ihre Kultur auf Blutserum gewonnen. Durch die weiteren Untersuchungen von A. Fraenkel und von Weichselbaum wurde die ätiologische Bedeutung dieser Diplokokken bewiesen, und zwar vor allem für die kruppöse Pneumonie.

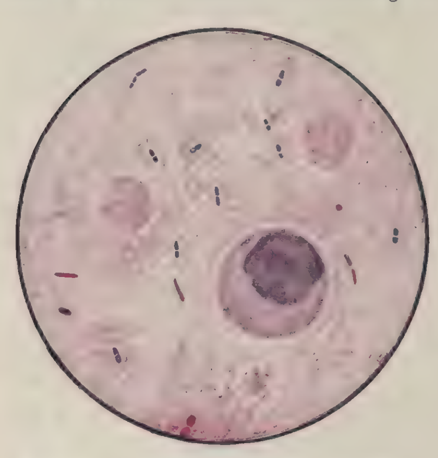


Fig. 4. Pneumokokken im Sputum. Gram-Fuchsin.

Morphologie. Für das Studium der morphologischen Eigenschaften der Pneumokokken sind zunächst am geeignetsten das kruppöse Sputum und die Organe der mit solchem Sputum infizierten Versuchstiere. Wir finden da Doppelkokken, deren Einzelglied nicht dem geometrischem Vorbild der Kugel folgt, sondern an der dem anderen Kokkus entgegengesetzten Seite eine Abflachung aufweist; die Kokken haben eine gestreckte Gestalt, sind zugespitzt, so daß diese Einzelform wie eine Kerzenflamme oder Lanzette erscheint. Mitunter ist die Streckung der Kokken eine so ausgesprochene, daß sie fast wie längliche, schlanke Keile oder Stäbchen imponieren und an Kokken überhaupt nicht mehr erinnern. In anderen Fällen wiederum sind Formen

zu beobachten, die der Kugelgestalt nahe kommen oder ihr gleichen. Mitunter ordnen sich zwei oder mehr Doppelkokken hintereinander in Kettenform an.

Die einzelnen Paare unserer Kokken sind von einer ovalen *Kapsel* umgeben, bei kettenförmiger Anordnung der Paare kann eine gemeinsame Kapsel mehrere Paare umschließen (zur Regel gehört das bei dem verwandten Streptococcus mucosus). — Saprophytische Pneumokokken zeigen nur schwache oder keine Kapseln.

In der *Reinkultur* treffen wir ebenfalls die Lanzettformen an, hier finden sich aber auch eiförmige und runde Formen, die sogar das Übergewicht haben können. In der künstlichen Kultur finden sich weit häufiger als im Organismus beträchtliche Abweichungen: die einzelnen Stämme können Unterschiede in der Größe der Einzelglieder der Doppelkokken aufweisen und in ihrer Gestalt. Manche Stämme halten an dem Typus der Lanzettform, wie wir sie im Organismus finden, noch eine Reihe von Generationen bei der künstlichen Züch-

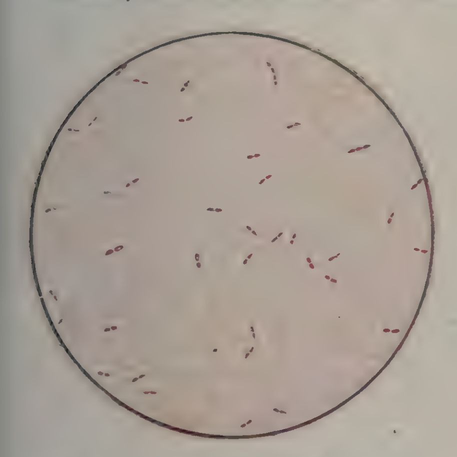


Fig. 5. Pneumokokken, Maus, Blut. Fuchsin.

Fig. 6. Pneumokokken, Glyzerinagarkultur. Gram.

tung fest, bei anderen Stämmen ist schon in den ersten Generationen eine weitgehende Abweichung zu konstatieren. Mitunter zeigt auch ein und dieselbe Reinkultur gleichzeitig beträchtliche Differenzen in der Größe und Gestalt der Individuen. Namentlich auf flüssigen Nährböden kommt die schon im Organismus zu beobachtende Neigung zur Kettenbildung deutlich zum Ausdruck, die Ketten sind meist kurz, ziemlich starr und aus Diplokokken zusammengesetzt, deren Einzelform mehr oder weniger gestreckt ist. Man findet aber auch Stämme mit langen Ketten, die sich auf diesen Nährböden morphologisch von Streptokokken nicht unterscheiden lassen.

Eine Kapsel ist in der künstlichen Kultur nicht sichtbar, nur auf besonderen Nährböden kann eine Schleimhülle zur Beobachtung kommen (Blutserum, Blut, Milch).

Auf älteren Kulturen weist der Pneumokokkus *Involutionsformen* auf und zwar je eher, je ungünstiger das Nährsubstrat ist: hier erscheinen die Kokken oft abnorm klein oder groß, aufgequollen, mitunter stäbchen- oder hefeförmig.

Die Pneumokokken sind unbeweglich und bilden keine Sporen.

Die Färbung der Pneumokokken gelingt leicht mit Fuchsin, Methylenblau, Gentianaviolett. Sie sind Gram-positiv. Die Kapsel tritt bei Ausstrichen von frischem Sputum oder Blut und Organen schon mit den einfachen Färbemethoden deutlich in die Erscheinung in Form eines ovalen, hellen Hofes; bei längerer Färbung nehmen die Kapseln die Farbe schwach an. Bei der Gramschen Methode entfärbt sich die Kapsel. Wendet man als Kontrastfarbe Eosin an, so hebt sich entweder die farblose Kapsel von der rötlichen Umgebung scharf ab oder die Kapsel erscheint zart rosa. Es gibt auch eine Reihe brauchbarer Kapselfärbemethoden, so die von Johne, Radziewski usf. Gute Bilder liefert auch Burris Tuscheverfahren in Verbindung mit Fuchsinfärbung.

Für Schnittfärbungen eignet sich die Weigertsche Modifikation der Gramschen Methode (Karmin-Vorfärbung).

Die Züchtung der Pneumokokken auf künstlichen Nährböden gelingt nur bei höheren Temperaturen. Das Wachstumsoptimum liegt bei 37°, Temperaturminimum bei 25°, selten darunter, Maximum bei 42°. Man verwendet daher die übliche Gelatine für den Pneumokokkus nicht, kommt er auf dieser doch zum Wachstum, so bleibt die Gelatine fest. Sind die Pneumokokken mehrere Generationen hindurch auf künstlichen Nährböden gezüchtet, so kann man sie mitunter auch bei Zimmertemperatur wachsen sehen. — Zur Isolierung eignen sich am besten die Oberflächen von Agarplatten, und zwar nimmt man in der Regel Agar mit 3—4% Glyzerin oder 1—2% Traubenzucker, sofern man nicht die unten zu erwähnenden günstigeren Nährböden vorrätig hat. Auf den Agaroberflächen finden wir kleine, sehr zarte, glashelle Kolonien, die bei durchfallendem Lichte bläulichgrau transparent, bei auffallendem Lichte wie kleine Tautröpfchen erscheinen. Makroskopisch sind sie von Streptokokkenkolonien in der Regel nicht zu unterscheiden. Mikroskopisch sind die tiefliegenden Kolonien nicht charakteristisch, die oberflächlichen sind rund oder annähernd rund; meist sind die zentralen Partien etwas dunkler als die helleren Randzonen. Ist die Kolonie jung, so erscheint sie in ihrer ganzen Ausdehnung mikroskopisch hellweiß, später gelblicher. Die Struktur der Kolonie ist mäßig granuliert, mitunter aber auch nicht gekörnt, sondern homogen. Die Konturen sind meist glatt, mitunter gebuchtet. Die bei Streptokokkenkolonien zu beobachtenden peripheren Kettenausläufer fehlen bei den Pneumokokkenkolonien.

Entsprechend dem Wachstum auf Agarplatten ist auch das Verhalten im Agarstrich im Röhrchen: hier entsteht ein sehr zarter, graubläulich durchscheinender Schleier. Auf erstarrtem Serum (gewöhnliches Serum, noch besser Löffler-Serum) bilden die Pneumokokken einen sehr zarten, kaum sichtbaren Belag. In den Stichkulturen fester Nährböden erfolgt das Wachstum nicht charakteristisch, man beobachtet aber, daß der Kokkus auch in der Tiefe wächst.

Günstigeres Wachstum als auf den genannten festen Nährböden erzielt man bei Zusatz genuiner Eiweißstoffe. Weichselbaum hat den Zusatz von 1 Teil menschlichen Serums zu 2 Teilen Agar empfohlen. Auch Asziteszusatz leistet ähnliches. Man kann auch den Pfeifferschen Blutagar verwenden oder Agar mit Zumischung

von defibriniertem Menschen- oder Kaninchenblut. Auf der Blutagarplatte erfolgt eine grünschwarze Verfärbung ohne Hämolyse.

Spezielle Nährböden für Pneumokokken sind von Guarnieri (Gelatineagar), von Truche und Cotoni (Gelatine mit Peptonum Chapoteaut), von E. Levy (Eieragar, sehr empfehlenswert!), ferner von Wiens (10%iges Peptonwasser mit 1% Dextrose für Blutuntersuchung) angegeben.

Auch auf den besten festen Nährböden bleibt das Wachstum aus oder ist kümmerlich, wenn die Nährböden z. B. infolge längerer Aufbewahrung zu trocken geworden sind.

Von flüssigen Nährböden wird die Bouillon am häufigsten angewendet. Diese erfährt nach einem Tag bei 37° eine leichte Trübung, es bildet sich ein weißlicher Bodensatz, der am nächsten Tag — oft unter Klärung der überstehenden Bouillon — noch etwas zunimmt, aber nicht die Stärke des Bodensatzes der Streptokokkenkultur erreicht. Bei weiterer Aufbewahrung der Bouillon erfolgt fast stets Klärung. Ältere Pneumokokkenstämme können auch von vornherein die Bouillon klar lassen und wachsen dann nur am Boden (wie Streptokokken).

Das Wachstum in Bouillon kann durch verschiedene Zusätze verbessert werden, so durch Zusatz von Serum (am geeignetsten ist Zusatz von 5—10% Rinderserum), Aszites, Traubenzucker, Peptonum Chapoteaut usw. Sehr empfehlenswert ist die einfach herzustellende Eierbouillon. Es werden auch mit Vorteil konzentrierte flüssige Sera, defibriniertes Blut der verschiedenen Organismen, Aszites ohne Bouillon benutzt. In Milch tritt in der Regel Gerinnung unter Säurebildung ein.

Die Reaktion der Nährböden soll am besten schwach alkalisch sein. Doch ist auch neutrale Reaktion geeignet, wofern nur die Nährbodenbeschaffenheit auch sonst eine günstige ist, so z. B. bei Eier-, Aszites- oder Serumnährböden, auf letzteren Nährböden sind die Züchtungsmißerfolge, die bei Anwendung des einfachen Agars in der ersten Generation mitunter vorkommen, nicht zu beobachten.

Der Pneumokokkus wächst aerob und anaerob.

Die Lebensfähigkeit auf den gewöhnlichen Nährböden ist eine relativ kurze, man muß von dem gewöhnlichen Agar schon nach einigen Tagen überimpfen, in Bouillon ist die Haltbarkeit etwas länger, ebenso in Agar- und Gelatinestichkulturen, namentlich wenn man sie im Kühlen (Eisschrank) aufbewahrt. Gut ist die Haltbarkeit in Eierbouillon oder auf Eieragar, auch Zusatz von Aszites oder Serum bedeutet eine wesentliche Verlängerung der Lebensfähigkeit, doch empfiehlt sich, die Kulturen nicht zu lange bei 37° stehen zu lassen.

Die Resistenz der Pneumokokken gegenüber dem Erwärmen ist gering: bei 52° erfolgt Tötung nach 10 Minuten, sofern die Suspension wässerig ist.

Eine Besonderheit weist die Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Trocknen auf. Es war schon erwähnt, daß auf festen Nährböden ein Wachstum nicht erfolgt, wenn der Wassergehalt des Substrats verringert ist, ebenso erfolgt ein Absterben der gewachsenen Kokken sehr bald, wenn die Substrate trocknen. Auch die von festen Nährböden abgehobenen Kokken sind beim Trocknen sehr labil. In starkem Gegensatz zu der Haltbarkeit der auf künstlichen Substraten gewachsenen Pneumokokken steht nun beim Trocknen die Resistenz der im Sputum oder im Blut und in den Organen befindlichen

Pneumokokken. Hier ist nicht nur die Beschaffenheit des Suspensionsmediums für die Haltbarkeit wichtig, sondern auch die Schnelligkeit, mit der sich die Trocknung vollzieht, die Dicke der Schicht und die Art der Aufbewahrung. Die Resultate gehen bei der verschiedenen Handhabung der Methoden weit auseinander, so fand Bordoni-Uffreduzzi die Kokken im eingetrockneten pneumonischen Sputum (selbst im Sonnenlicht) 19—55 Tage lebend, Guarnieri trocknete diplokokkenhaltiges Blut an Federbärten an und fand die Kokken monatelang resistent. Germano vermischte pneumonisches Sputum mit sterilem Staub und konnte noch nach 120—150 Tagen lebende Pneumokokken nachweisen. — In allen diesen Fällen handelte es sich um Pneumokokken, die selbst im Besitze einer eigenen Schleimhülle sich befanden (diese fehlt in Kulturen), vor allem aber fanden sie sich eingebettet in stark eiweißhaltige, schleimige Medien, die beim Eintrocknen offenbar eine schützende Hülle bilden, so daß die im Innern befindlichen Kokken den weiteren Schädigungen des Trocknens, der Luft und des Lichtes entzogen sind. Hebt man solche Pneumokokken nun noch dazu in einer gleichmäßig trockenen Luft auf, in der die Schwankungen des Feuchtigkeitsgehaltes keinen Schaden stiften können, so ist die Haltbarkeit sogar eine ganz außerordentlich hohe, sofern man dickere Schichten des Materials zur Trockne bringt. So kann man Pneumokokken nach der Heimschen Konservierungsmethode (Antrocknen von kokkenhaltigem Blut an Seidenfäden, Aufbewahrung im Exsikkator über Chlorkalzium) 1—1½ Jahr am Leben erhalten; nimmt man Organstücke, namentlich von Milz und Herz der Pneumokokkenmäuse und gibt sie in Exsikkatoren, so sind die Pneumokokken bei Aufbewahrung im Zimmer ½ Jahr und oft auch 1 Jahr lang lebensfähig.

Die Resistenz gegenüber Desinfizientien ist keine hohe, auch hier kommt es natürlich darauf an, in welcher Umgebung die abzutötenden Pneumokokken sich befinden; man wird mit allen denjenigen Mitteln auskommen, welche die Streptokokken zur Tötung bringen, die Resistenz der Pneumokokken ist sogar im Anfang noch etwas geringer. — Wie namentlich neuerdings an mannigfachen Beispielen erwiesen ist, wirkt ein und dasselbe Desinfektionsmittel auf verschiedene Bakterien, selbst wenn sie nahe verwandt erscheinen, verschieden. So wirken die gallensauren Salze auf die Pneumokokken besonders deletär ein, desgleichen einige Chininderivate.

Als Eintrittspforten benutzt der Pneumokokkus die Schleimhäute, und zwar sind es in erster Linie die Schleimhäute der Nasen- und Rachenhöhle, auch die der tieferen Luftwege, ferner die der Bindehaut. Ein Eindringen von der Darmschleimhaut wird als selten angenommen. Da wir nun die Pneumokokken sehr häufig auf den Schleimhäuten Gesunder, nach v. Calcar weniger im Speichel als in dem Oberflächenepithel der Mundhöhle, finden, so ist es zweifellos, daß für das Zustandekommen einer Infektion neben der Virulenz des Erregers auch besondere disponierende Momente den Ausschlag geben. Worauf diese beruhen, ist wissenschaftlich noch nicht genügend klar gelegt. Tatsache ist, daß Erkältungen dem Entstehen von Pneumokokkeninfektionen Vorschub leisten; auf dem Boden katarrhalischer Zustände der Schleimhäute des Rachens, der Luftwege, der Konjunktiva, wie sie z. B. auch auf mechanischem Wege infolge Irritation

durch Staub zustande kommen, pflegen sich die meisten Pneumokokkenerkrankungen zu entwickeln. Auch Kontusionen des Thorax, Traumen und sonstige Schädigungen des Lungengewebes geben den Pneumokokken Gelegenheit zu infizieren. Man nimmt an, daß unter dem Einfluß solcher disponierenden Momente die normale Widerstandsfähigkeit des Gewebes an den Eintrittsstellen oder auch die des Organismus vermindert ist, man ist aber nicht imstande, das näher zu analysieren. Manche legen einer verminderten oder aufgehobenen Freßfähigkeit der Phagozyten die größte Bedeutung für das Zustandekommen der Pneumokokkeninfektion bei.

Von den durch Pneumokokken erzeugten Krankheitsbildern ist die Pneumonie in den Vordergrund zu stellen, und zwar ist es die kruppöse (lobäre, fibrinöse) Pneumonie, bei der unser Kokkus in den weitaus meisten Fällen als Erreger anzusprechen ist. Hier finden wir ihn in dem rostbraunen Sputum; in den Exsudatpfröpfen sind die Kokken besonders reichlich bei den frisch entzündlichen Prozessen zu finden, sowie auch in den frischen peripheren Teilen der Entzündungsherde und in dem angrenzenden ödematösen Gewebe, während in dem mittleren und älteren Teile der hepatisierten Stellen die Kokken abnehmen und zerstört werden. Mit Eintritt der Krisis (oder der Lysis) nimmt dann die Zahl der Pneumokokken durchweg ab. Außer der kruppösen Pneumonie vermag der Pneumokokkus auch lobuläre Pneumonien zu erzeugen (Bronchopneumonie).

In welcher Weise die Lungeninfektionen zustande kommen, wie die ersten Vorgänge der Entzündung sich darstellen, ist noch nicht völlig sichergestellt. — Man nimmt im allgemeinen an, daß die Kokken durch Inhalation oder Aspiration nach den Lungenalveolen gelangen. Man muß sich dann vorstellen, daß bei der Entstehung der lobären Entzündung innerhalb kurzer Zeit oder gleichzeitig ein größerer Lungenabschnitt, bei der lobulären Pneumonie der einem Bronchialzweig entsprechende Distrikt der kleineren Lungenläppchen von Pneumokokken befallen werden. Die reichliche Vermehrung der Kokken veranlaßt eine exsudative Entzündung, die reich an Fibrin, roten und weißen Blutkörperchen sowie an Alveolarepithelien ist. Die befallenen stark hyperämischen Distrikte werden infolge dieser Anschoppung für die Luftatmung ausgeschaltet, das Lungengewebe nimmt infolge der Fibrinausscheidung eine harte, leberartige Konsistenz an. Dieser „roten Hepatisation" schließt sich die „graue" an, bei der durch die Einwanderung größerer Mengen von Leukozyten und infolge des Rückganges der Hyperämie die braunrote Verfärbung einer grauen Platz macht. Stellenweise sind in diesem Stadium die Pneumokokken schon stark in Abnahme begriffen. — Schließlich kommt es im Falle der Heilung zur Erweichung durch die proteolytische Fähigkeit der Leukozyten, das Exsudat wird, soweit es nicht zur Entleerung kommt, resorbiert.

Man nimmt heute an, daß neben der aerogenen Entstehung der Pneumonie auch eine hämatogene möglich oder sogar häufig ist: hierbei sollen die Pneumokokken von der Nasenrachenhöhle aus über den Weg der Lymphbahnen zum Blut gelangen, um nun elektiv sich in der Lunge anzusiedeln. Es wird auch angenommen, daß der Übertritt der Pneumokokken nach den Lungen von den bronchialen Lymphdrüsen ausgeht.

Im Gefolge der Lungenentzündung können durch die Pneumokokken verschiedene anderweitige Krankheitsprozesse veranlaßt werden: im Verlaufe der Lungeninfektion finden die Kokken häufig leicht zur Pleura und den bronchialen Lymphdrüsen und von da aus ihren Weg zur Blutbahn, sie sind dann auch in den Exkreten (Galle, Harn) nachgewiesen. Vom Blut aus ist ihre Ansiedelung fast in jedem Organe möglich. Am häufigsten sind die serösen Häute befallen, und zwar stehen oben an: Pleuritis und Meningitis. Ferner werden beobachtet Perikarditis, Endokarditis, Peritonitis, Nephritis, Strumitis, Parotitis. Ziemlich selten sind seröse oder eiterige Arthritis, Osteomyelitis, Orchitis, Erkrankungen des inneren Auges. Durch Weiterwuchern der Kokken in den oberen Luftwegen kommt es ferner zu postpneumonischer Infektion der Nebenhöhlen der Nase, zu Otitis, zu Erkrankungen der Konjunktiva usf.

Einige der aufgezählten Pneumokokkeninfektionen kommen nun nicht nur als Komplikationen der Lungenentzündung, sondern als selbständige Erkrankungsformen vor. Hier ist vor allem die Otitis media zu nennen, ferner Meningitis, Angina, Bronchitis, Pleuritis, Endo- und Perikarditis, Peritonitis (namentlich bei Kindern). — In welcher Weise diese Infektionen zustande kommen, ist nicht immer zu entscheiden: bei Meningitis dürften die Pneumokokken in den meisten Fällen von Erkrankungen der Nebenhöhlen der Nase, der Paukenhöhle usf. abstammen, die vermittelnden Wege sind durch die Lymphbahnen gegeben. Es ist aber auch anzunehmen, daß bei Tonsillitis, Bronchitis usf. Pneumokokken in die Blutbahn und damit in die verschiedensten Organe gelangen.

Wie die Schleimhäute der oberen Luftwege, so besitzt auch die Konjunktiva Neigung zu Pneumokokkeninfektionen: die Pneumokokkenkonjunktivitis kann als schwere kruppöse Entzündung auftreten. Sehr häufig greifen katarrhalische, durch Pneumokokken veranlaßte Erkrankungen der Nase auf die Konjunktiva über, es kann namentlich bei Kindern und jüngeren Personen im Frühjahr zu Epidemien kommen. Ferner kann der Pneumokokkus am Auge eiterige Keratitis, vor allem aber das Ulcus serpens corneae erzeugen.

In neuerer Zeit ist auch festgestellt, daß manche Erkrankungen der Luftwege, die epidemisch oder sporadisch auftreten und influenzaähnliche Erscheinungen aufweisen, von Pneumokokken veranlaßt sind.

Schließlich sei erwähnt, daß an die verschiedensten lokalen Pneumokokkenerkrankungen auch eine Pneumokokkensepsis sich anschließen kann. Bei kruppöser Pneumonie findet man die Pneumokokken meist im Blute.

Während man auf Grund neuerer Untersuchungen die früheren Anschauungen von dem regelmäßigen Vorkommen der pyogenen Staphylo- und Streptokokken beim gesunden Menschen eingeschränkt hat, ist für die Pneumokokken die weiteste Verbreitung auf den normalen Schleimhäuten anzunehmen: es kommen vor allem die Schleimhäute der Mund- und Nasenhöhle, der Bindehaut und der Bronchien in Frage. Nach Kruse und Passini sind sie im Speichel und Sputum von Gesunden stets zu finden, v. Calcar vermißte sie nie im Oberflächenepithel der Mundschleimhaut. Wir müssen uns deshalb wohl vorstellen, daß für das Zustandekommen von Pneumokokken-

infektionen weniger die vom kranken Menschen abgesonderten Pneumokokken, als die ständig auf den normalen menschlichen Schleimhäuten schmarotzenden Kokken anzuschuldigen sind. Unter bestimmten Umständen ist der Pneumokokkus imstande, den natürlichen Schutz, der ihn unter normalen Verhältnissen von der Zellschädigung abhält oder ihn am Eindringen oder Einwachsen hindert, zu überwinden. Ob wir uns hierbei eine Zunahme seiner Virulenz oder aber in erster Linie ein primäres Nachlassen der Schutzkräfte an der Invasionsstelle als ausschlaggebend zu denken haben, ist heute nicht zu entscheiden. Da disponierende Faktoren bekannt sind, welche zunächst eine Veränderung der normalen Zellfunktionen herbeiführen, so neigt man zu der Ansicht, daß in den allerersten Anfängen der Pneumokokkeninfektion weniger die erhöhte Virulenz des Keims, als die lokale Gewebsalteration ein reichliches Wachstum ermöglicht. Mit dem Weiterwachsen der Kokken und unter dem Einfluß der reaktiven Vorgänge im Organismus dürfte dann auch eine Steigerung der Virulenz statthaben.

Beobachtungen über das epidemieweise Auftreten von Pneumokokkeninfektionen lassen aber erkennen, daß wir es nicht lediglich mit „Autoinfektionen“ zu tun haben, sondern daß auch die Übertragung der virulenten Kokken vom Kranken auf Gesunde zu berücksichtigen sein dürfte (s. unten).

Der Nachweis der Pneumokokken wird am häufigsten am Sputum zu führen sein. Hier ermöglichen die Färbungen mit Fuchsin oder Methylenblau, ferner nach Gram (mit Kontrastfärbung Eosin oder Fuchsin) das Auftreten der typischen Kapselkokken. Der Nachweis der Kapsel gelingt am leichtesten bei dem frisch entleerten Sputum; läßt man es längere Zeit stehen, so ist die Darstellung der Kapsel schwieriger oder unmöglich. — Es ist zu berücksichtigen, daß auch im normalen Speichel Pneumokokken vorkommen, bei diesen ist zwar oft die Kapsel zu vermissen, man wird aber bei der Sputumuntersuchung den anhaftenden Speichel möglichst entfernen. Zur Sicherung der Diagnose ist (namentlich in zweifelhaften Fällen) der Tierversuch anzuschließen, hierzu sind besonders weiße Mäuse geeignet, denen 2—3 Ösen des Sputums in eine Hauttasche an der Schwanzwurzel einzuimpfen sind. Auch das Kaninchen ist verwendbar (s. u.). Sind die Pneumokokken von geringerer Virulenz, so empfiehlt es sich — um größere Mengen verimpfen zu können — das Material einzuspritzen, subkutan oder intraperitoneal. Man wird hierzu das Sputum vorerst mit etwas steriler Bouillon kräftig schütteln müssen, damit es leichtflüssiger wird. Vom Blut und den Organen der eingegangenen Tiere fertigt man dann Präparate und stellt die Kultur durch Ausstreichen auf Agarplatten (s. o.) her. Die Reinkultur direkt vom Sputum zu gewinnen, stößt oft auf Schwierigkeiten wegen der dem Sputum beigemengten Saprophyten der Mundhöhle, welche die zarter wachsenden Pneumokokken auf der Platte leicht überwuchern. Hat man aber ein frisch entleertes typisches rostbraunes Sputum vor sich, entfernt man den Speichel und wäscht eine Sputumflocke mehrmals mit steriler Kochsalzlösung oder Bouillon ab, so ist auch in diesem Falle die Reinkultur durch direktes Ausstreichen des Sputums unschwer zu gewinnen. — In gleicher Weise verfährt man bei Untersuchung von Eiter, Konjunktivalsekret usf. — Blutuntersuchungen ermöglichen das Auffinden der Pneumokokken meist nur, wenn man eine nicht zu ge-

ringe Menge zur Aussaat bringt und diese nicht direkt auf Platten gibt, sondern eine Vorkultur in Serum-, Aszites- oder Eierbouillon vorausschickt; von der Anreicherungsflüssigkeit streicht man dann nach 16—30 Stunden Agarplatten aus.

Schwierigkeiten bereitet mitunter die Differentialdiagnose gegen Streptokokken. Bei typischen Pneumokokken sind zwar die lanzettförmigen Kokken, wie wir sahen, auch in der Kultur zu finden, es sind ferner die Ketten nur kurz und starr: aber es gibt auch kurze Kettenkokken, bei denen die Einzelglieder ovale, gestrecktere Formen aufweisen. In solchen Fällen ist die Blutplatte und der Galleversuch anzuwenden: Auf der Blutplatte hämolysieren die virulenten Streptokokken, hingegen nicht die Pneumokokken. Die Galleprobe stellt man so an, daß man eine 10%ige mit physiologischer Kochsalzlösung bereitete und durch Kochen sterilisierte Lösung von Natrium taurocholicum (Merck) in der Verdünnung 1 : 100 zu einer Pneumokokkenbouillonkultur oder einer Suspension von festen Kulturen in Kochsalzlösung zusetzt; es erfolgt bei Pneumokokken Auflösung, die mikroskopisch zu beobachten ist, makroskopisch tritt völlige Klärung ein. Streptokokken werden nicht aufgelöst, avirulente Pneumokokken verhalten sich wie Streptokokken.

Die Tierpathogenität des Pneumokokkus ist eine beträchtliche für weiße Mäuse und Kaninchen, in geringerem Grade sind empfänglich Ratten, Meerschweinchen, Hunde, Katzen, Schafe. Hühner und Tauben gelten als immun. Bei allen den genannten weniger empfänglichen Tieren kommt es sehr auf die Menge, auf den Virulenzgrad der Kultur, auf den Applikationsmodus, auf das Alter und auf die Individualität an. Die intraperitoneale Methode ist z. B. bei Meerschweinchen der subkutanen vorzuziehen. Bei jüngeren Tieren haftet im allgemeinen der Keim besser. Am gleichmäßigsten verlaufen die Infektionen bei Mäusen und Kaninchen (namentlich jüngeren). Nimmt man frisches Sputum oder junge Kultur in der ersten Generation von Serumbouillon oder dgl., so gehen die Tiere bei subkutaner oder intraperitonealer Injektion schon nach 1—3 Tagen an einer Septikämie zugrunde, es genügen oft schon die kleinsten Quantitäten (0,1—0,000001 ccm). Man findet bei diesem akuten Verlauf der Infektion an der Impfstelle meist keine Veränderung, höchstens ein Ödem (z. B. in der Subkutis des Kaninchens). Die Milz weist den Charakter einer Infektionsmilz auf, in Ausstrichen von ihr, vom Blut und allen Organen sind dann reichlich die lanzettförmigen Kapselkokken zu finden.

Sind die Pneumokokken weniger virulent, so beobachtet man lokale Reaktionen entzündlichen Charakters: in der Subkutis Ödeme, Abszesse, in den serösen Häuten Entzündungen mit fibrinhaltigem Exsudat. Die Tiere können dann genesen oder nach mehreren Tagen oder Wochen der Infektion erliegen. — Im Tierversuch pflegt man übereinstimmende Erscheinungen zu beobachten, wenn man hochempfängliche Tiere mit schwächer virulenten oder wenig empfängliche Tiere mit hochvirulenten Pneumokokken behandelt.

Man hat auch die natürlichen Pneumokokkeninfektionen beim Versuchstier nachzuahmen versucht. Wählt man die Applikation in die Luftwege (Inhalation, intratracheale Injektion), so entsteht bei Verwendung virulenter Stämme bei Kaninchen eine Septikämie, bei Verwendung schwächer virulenter Stämme sind Hepatisationen und

echte fibrinöse Pneumonien bei Kaninchen, Hunden, Schafen erzeugt worden. Bei letzteren Tieren eignet sich dabei auch die intrapulmonale Injektion vollvirulenter Kultur. Die ulzeröse Endokarditis, ferner Perikarditis sowie Otitis sind ebenfalls bei Kaninchen nach Applikation der Kultur beobachtet worden, auch die beim Menschen vorkommenden Konjunktival- und Augenerkrankungen wurden bei Kaninchen reproduziert.

Die Virulenz der Pneumokokken ist auf den künstlichen Nährböden sehr labil, im allgemeinen schwindet sie um so schneller, je ungünstiger das Nährsubstrat. Entstehende Säure (z. B. in Milch) bedingt starke Virulenzabschwächung. Geringe Erhöhung der Züchtungstemperatur über das Optimum hinaus wirkt ebenso. Auch im Verlaufe einer Pneumokokkeninfektion (bei menschlicher Pneumonie) geht die Virulenz der Kokken herunter, in den ersten Krankheitstagen ist sie höher. — Am besten noch erhält sich die Virulenz bei Züchtung auf den obengenannten optimalen Nährböden (Serumbouillon, Eiernährböden usf.), eine Steigerung gelingt durch Tierpassage. Auch die Aufbewahrung der Organe infizierter Mäuse im Exsikkator wird heute gern zur Konservierung der Virulenz angewendet.

Sehr unbefriedigend sind unsere Kenntnisse über die Gifte der Pneumokokken. Die keimfreien Filtrate von Kulturen auf flüssigen Nährböden haben auf Versuchstiere entweder keine oder nur sehr geringe Wirkung, die letzteren ist man geneigt nicht echten Sekretionsprodukten der Kokken, sondern dem Zerfall toter Kokkenzellen zuzuschreiben. In der Tat spricht vieles dafür, daß die Pneumokokken über ein Endotoxin verfügen. So konnte Mc Fadyen durch Zertrümmerung gefrorener Pneumokokken ein für Meerschweinchen tödliches Gift gewinnen, auch erhitzte Pneumokokken können — allerdings ziemlich schwach — toxisch wirken. Man nimmt daher vielfach an, daß die offensichtlichen Vergiftungserscheinungen bei Pneumokokkeninfektionen dann auftreten, wenn solche Endotoxine bei der Auflösung größerer Mengen von Kokken frei werden. Auch in vitro läßt sich durch Autolyse mit Kochsalzlösung (Rosenow) ein für Kaninchen bei intravenöser Injektion wirkendes Gift extrahieren. In jeder Beziehung befriedigt diese Annahme der Endotoxinwirkung für die Erklärung der im Organismus sich vollziehenden Vorgänge noch nicht, es wird daher von manchen Seiten vermutet, daß das eigentlich wirksame Pneumokokkentoxin sich erst im befallenen Körper bildet.

Man nimmt an, daß das Überstehen einer durch die Lanzettkokken verursachten Pneumonie eine Immunität zur Gefolge hat. Diese pflegt aber meist nicht sehr lange anzuhalten, in manchen Fällen glaubt man sogar bei solchen Menschen eine erhöhte Empfänglichkeit beobachtet zu haben. Es scheint auch bei der auftretenden Immunität nicht der ganze Organismus beteiligt, da ja häufig durch die gleichen Kokken veranlaßte Nachkrankheiten an verschiedenen Organen beobachtet werden.

Eine aktive Immunisierung von Versuchstieren ist schon von A. Fraenkel erreicht worden: er fand Kaninchen, die nach Infektion mit virulenten Pneumokokken genesen waren, immun gegen tötliche Dosen. Seitdem hat man diese Immunisierung in der verschiedensten Weise herbeizuführen gesucht: mit abgetöteten oder abgeschwächten Pneumokokken, mit Kulturfiltraten, mit Extrakten usf., schließlich

mit virulenten Kulturen. Heute weiß man, daß eine sehr hohe Stufe der Immunität nur durch schließliche Verabreichung lebender und starkvirulenter Kokken zu erreichen ist. Man verfährt daher jetzt meist so, daß man den Tieren zunächst (durch Wärme) abgetötete oder sehr schwach virulente Kokken mehrmals, sodann aber hochvirulente Kulturen in kleinsten und späterhin steigenden Dosen einverleibt. Avirulente Kulturen sind als Antigene unbrauchbar. — Schneller als mit Pneumokokken allein können nach Levy und Aoki Kaninchen durch sensibilisierte Pneumokokken immunisiert werden, d. h. es werden Pneumokokken mit Pneumokokkenimmunserum (Merck) versetzt, nach einer bestimmten Berührungszeit abzentrifugiert, durch Waschen mit Kochsalzlösung von dem anhaftendem Serum befreit und durch Karbolsäure abgetötet.

Es liegen auch schon ziemlich zahlreiche Beobachtungen über passive Immunisierung vor: das Serum gegen Pneumokokken immunisierter Tiere (Kaninchen, Pferde, Esel, Ziegen, Hammel, Hunde) vermag andere Tiere vor der tötlichen Infektion zu schützen, auch über Heileffekte bei schon infizierten Tieren ist berichtet worden. Auch das Serum von Pneumonierekonvaleszenten schützt Tiere gegen Infektion und besitzt Heilwert. Diese Wirkung des Serums beruht nach neueren Untersuchungen nicht auf antitoxischen oder bakteriziden Bestandteilen, sondern auf der Anwesenheit phagozytosebefördernder Antistoffe (Bakteriotropine). Es ist sichergestellt, daß selbst hochvirulente Pneumokokken im Tierkörper unter dem Einfluß des hochwertigen Immunserums reichlich von Phagozyten aufgenommen werden. — Vielleicht sind bei der Schutz- und Heilwirkung auch noch andere Antikörper im Spiele. Von den uns bekannten Antikörpern enthält das Immunserum noch spezifische Agglutinine: die Agglutinationswerte der Immunseren erreichen zum Teil sehr hohe Werte. Auch im Patientenserum sind Steigerungen des Agglutiningehaltes gegenüber Pneumokokken beobachtet. Vorläufig aber haben sich Gesetzmäßigkeiten in dem Verhalten dieser Agglutinine nicht feststellen lassen, eine praktische Bedeutung kommt ihnen weder für die Identifizierung der Arten noch für die Krankendiagnose zu, ebensowenig den Präzipitinen des Immunserums, die man beobachten kann, wenn man Kulturfiltrate oder durch Galle aufgelöste Pneumokokken mit agglutinierendem Serum versetzt (Panichi, Neufeld).

Serumtherapie. Die Erfolge mit Pneumokokkenserum in den Tierversuchen haben schon frühzeitig seine Anwendung für die menschlichen Pneumokokkeninfektionen nahegelegt. Die bekanntesten Präparate sind zurzeit das Pneumokokkenserum von P. Römer (bei Merck-Darmstadt) und das Serum von Neufeld und Haendel. Das Römersche Präparat ist ein polyvalentes Mischserum, es wird durch Vorbehandlung von verschiedenen Tierarten (Pferde, Rinder, Schafe) mit verschiedenen virulenten Pneumokokkenstämmen (vom Menschen) gewonnen, die Sera werden schließlich gemischt. Es wird zur Therapie bei Pneumonie und Ulcus serpens empfohlen. Die Urteile der Ärzte lauten sehr verschieden, manche haben eine günstige Wirkung beobachtet, ob diese aber spezifisch ist, läßt sich kaum entscheiden, bei Ulcus serpens wird von namhaften Ophthalmologen sogar eine Wirkung geleugnet. — Neufeld und Haendel erhalten ihr Pneumokokkenserum durch intravenöse Injektion hochvirulenter Pneumokokken-

zelleiber, die aus flüssigen Kulturen ausgeschleudert werden. Das Serum soll intravenös in großen Dosen angewendet werden, es muß auf seine Wertigkeit — sie haben eine Wertbestimmung ausgearbeitet — geprüft sein, da eine Wirkung nur zu erwarten ist, wenn die Antikörper eine hohe Konzentration erreichen. Auch in anderer Hinsicht ist der Erfolg bei Anwendung des Pneumokokkenserums noch an bestimmte Voraussetzungen geknüpft: wie bei den Streptokokken, so hat sich auch bei den Pneumokokken schon frühzeitig bei Prüfung der Immunsera mit verschiedenen Stämmen ergeben, daß die Wirkung der Antikörper sich durchaus nicht auf alle Pneumokokkenstämme erstreckt, sondern nur auf die „toxischen". Nach Neufeld und Haendel gibt es aber Varietäten der Pneumokokken, die sogenannten atypischen Stämme, die genau die gleiche pathogene Wirkung wie die typischen entfalten und sich nur dadurch von ihnen unterscheiden, daß sie sich als Antigene anders verhalten, d. h. bei Immunisierung von Tieren mit atypischen Pneumokokken wirkt das Serum nur gegen die atypischen, nicht gegen die typischen Pneumokokken und umgekehrt. Ebenso verhalten sich die Rekonvaleszentensera: Serum von einem abgelaufenen Pneumoniefall, der durch typische Pneumokokken verursacht war, schützt Tiere nur gegen den typischen Pneumokokkus. Noch weiter wird die Frage dadurch kompliziert, daß es eine ganze Gruppe atypischer Pneumokokken gibt. Ein serotherapeutischer Erfolg bei Pneumokokkeninfektionen, welche durch atypische Arten hervorgerufen werden, ist also erst zu erwarten, wenn hochwertige, mit einer Summe von atypischen Stämmen hergestellte Sera (polyvalent) zur Verfügung stehen. Die atypischen Stämme scheinen allerdings relativ selten zu sein, trotzdem wird man bei Anwendung des Pneumokokkenserums sich vergewissern müssen, ob man als Erreger die typischen Pneumokokken vor sich hat. Der Effekt des Serums von Neufeld und Haendel soll sich, wie die bisherigen Erfahrungen andeuten, weniger auf die lokalen Veränderungen als auf die Allgemeinerscheinungen erstrecken. — Man sieht, daß die Frage der spezifischen Serumtherapie bei Pneumokokkeninfektionen viel verwickelter liegt, als man früher angenommen hat. Es bedarf kaum der Erwähnung, daß das Pneumokokkenserum nicht auch die durch Bac. Friedlaender, Streptokokken, Staphylokokken, Influenzabazillen usf. hervorgerufenen Pneumonien oder Komplikationen beeinflussen kann und daß es versagen oder nur mangelhaft wirken wird, wenn der Pneumokokkus als Mischinfektionserreger fungiert. —

Die therapeutische Anwendung abgetöteter Pneumokokken (Vakzinationstherapie) ist ebenfalls versucht worden, ein Urteil über den Erfolg ist noch nicht möglich. Neuerdings empfiehlt P. Römer bei Ulcus serpens eine Kombinationstherapie: Serum (in größeren Dosen) und daneben aktive Immunisierung mit abgetöteten Pneumokokken.

Wie schon erwähnt, werden Pneumokokkenerkrankungen mitunter so gehäuft beobachtet, daß man von Epidemien spricht (Lungenentzündung, Angina, influenzaähnliche Erkrankungen, Konjunktivitis). In solchen Fällen scheint in der Tat die Virulenz der Pneumokokken eine Steigerung zu erfahren, so daß nun Übertragungen eher zur Infektion führen. Bei Pneumonie, Angina usf. dürfte hierbei der Modus der Tröpfcheninfektion in erster Linie in Frage kommen. Auch wenn,

wie wir sahen, unter bestimmten Bedingungen des Experimentes den Pneumokokken eine lange Lebensdauer möglich ist und ihre Übertragung durch die Luft im trockenen Zustande vorkommen kann, so ist doch wohl die direkte Übertragung vom Kranken der betretenere Infektionsweg. Wir müssen auch annehmen, daß Zwischenpersonen die virulenten Kokken vom Kranken her weiter verschleppen. Sicher ist, daß der menschliche Organismus unter normalen Verhältnissen sehr wirksame Schutzmittel gegen das Eindringen der Pneumokokken besitzt, da ja die weite Verbreitung der Pneumokokken beim Gesunden sichergestellt ist. Es werden also auch Gesunde aus der Umgebung von Pneumonie-, Angina- usw. -kranken die Kokken aufnehmen und, ohne selbst zu erkranken, verstreuen. Daß auch Pneumokokken nach Genesung der Patienten noch weiterhin mit dem Auswurf und Speichel entleert werden, ist ebenfalls erwiesen.

Es ist aber sehr schwer darüber ein Urteil zu gewinnen, ob Pneumokokkeninfektionen durch Aufnahme der Kokken vom Kranken her oder durch Eindringen der normalerweise auf den Schleimhäuten epiphytisch vorhandenen Kokken entstanden sind. Man nimmt heute allgemein den letzteren Entstehungsmodus für den häufigeren an. Auch bei gehäuftem Auftreten von Pneumokokkeninfektionen ist eben daran zu denken, daß alle diese Personen einer gemeinsamen Schädlichkeit ausgesetzt gewesen sein können (z. B. Erkältung bei Witterungsumschlag, Reizung der Schleimhäute durch Staub usf.). Gerade bei den Pneumokokkenerkrankungen der Schleimhäute steht die Wichtigkeit der disponierenden Momente außer Zweifel. Das zahlreichere Auftreten der Pneumonien in bestimmten Monaten (Januar bis April) spricht für jahreszeitliche Einflüsse.

Die Prophylaxe wird in erster Linie das Ausschalten der disponierenden Faktoren im Auge haben müssen (Vermeiden von Erkältungen, Staubinhalationen usf.). Es darf aber auch nicht überflüssig erscheinen, die Pneumokokken dort abzutöten, wo sie im frisch virulenten Zustande angetroffen werden, so wird man den Auswurf der Pneumoniker unschädlich machen, die Wäsche usf. desinfizieren, man wird auch beim Sprechen mit Pneumonie-, Angina- usf. -kranken der Tröpfcheninfektion vorbeugen.

Die Gonokokken.

(Micrococcus gonorrhoeae.)

Die Gonokokken wurden von A. Neisser 1879 entdeckt. Die Reinkultivierung gelang zum ersten Male E. Bumm, der auch die erfolgreiche Übertragung der Kultur auf die menschliche Urethra ausführte.

Morphologie. Diplokokken von Kaffeebohnen- oder Semmelform. Bei der üblichen Färbung mit den stark tingierenden Lösungen erscheinen die einander zugekehrten Seiten der Einzelkokken abgeplattet, der Teilungsspalt imponiert als Spalt mit parallelen Wänden. Färbt man mit dünneren Lösungen, so kommt die eigentliche Gestalt besser zur Darstellung: wir finden dann die Kokken nierenförmig, d. h. die einander zugekehrten Seiten sind etwas ausgebuchtet, der Doppelkokkus erscheint dann zusammengesetzt aus zwei mit den Hilen einander zugekehrten Nieren. Damit ist auch gesagt, daß die

beiden Hälften des Gonokokkus nicht Halbkugelformen besitzen. Im Eiter sind ungeteilte Kugelformen selten, meist handelt es sich dabei um Überfärbungen: unter Anwendung dünnerer Farben oder bei guter Differenzierung kann man an den etwaigen Kugelformen den feinen Spalt meist wahrnehmen. — Charakteristisch für die Gonokokken ist ferner ihre Neigung in Haufen nebeneinander zu liegen, ohne sich dabei zu berühren. Vereinzelte, isoliert liegende Gonokokken kommen vor, es fragt sich aber, ob das nicht die Folge künstlicher Versprengung beim Ausstreichen ist. Weiterhin ist ihre intrazellulare Lagerung in den polynukleären Leukozyten ein wichtiges Merkmal, sie liegen in Haufenform im Protoplasma, man sieht sie auch auf den Kernen (ein Eindringen in den Kern findet nicht statt). Außerdem sind sie im akuten Krankheitsstadium in Haufen den Einzelzellen angelagert, hier ist ihre Menge oft sehr bedeutend, diese Zellen erscheinen dann mit Gonokokken „bepflastert". — Extrazellular beobachtet man Gonokokken häufiger im allerersten Krankheitsstadium in dem schleimigen Sekret sowie im späteren Stadium der Abheilung, desgleichen bei der chronischen Gonorrhoe.

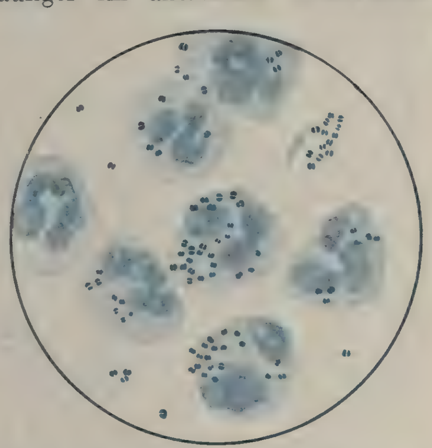


Fig. 7. Gonokokken, Eiterpräparat bei akuter Gonorrhoe. Methylenblau.

In der Reinkultur ist das Bild der Gonokokken von dem im Eiter befindlichen Typus beträchtlich abweichend. Wir finden anfangs zwar auch Semmel- und Kaffeebohnenformen, aber bei den meisten Stämmen ist in der Kultur das Bild schließlich das vulgärer Kokken, die hier einzeln in Kugelform liegen oder Diplokokken oder kleine Häufchen bilden, wie sie ebensogut in einer Staphylokokkenkultur zu finden sein könnten. Hier und da sieht man Tetraden. Hierzu kommt, daß die Größen der Kulturgonokokken ziemlich weitgehende Unterschiede aufweisen, neben sehr kleinen Formen sieht man mitunter beträchtlich große. Ein besonderes Merkmal der Kulturgonokokken ist auch die verschiedene Intensität der Farbstoffaufnahme, man sieht neben den normal gefärbten Gonokokken tiefdunkel und andererseits auch ganz zart gefärbte Exemplare. Alle diese Erscheinungen finden sich bei manchen Stämmen schon in jungen Kulturen, sie werden beim Älterwerden der Kokken noch ausgesprochener, wir finden dann auch die verschiedensten Involutionsformen.

Die Gonokokken sind unbeweglich und bilden keine Sporen.

Die Färbung der Gonokokken nimmt man am besten mit Löfflerschem Methylenblau vor. Der Praktiker streicht den verdächtigen Eiter auf einen Objektträger zu gleichmäßiger, dünner Schicht aus, läßt den Ausstrich unter Schwenken lufttrocken werden und fixiert ihn in der Flamme (dreimaliges Durchziehen). Man färbt 10—30 Sekunden, spült gut mit Wasser ab und trocknet zwischen

Fließpapier. Die Gonokokken erscheinen dann dunkelblau auf hellblauem Grunde. Diese Methode genügt in frischen Fällen zur Stellung der Diagnose. — Schwieriger ist es, die Gonokokken dann als solche zu erkennen, wenn sie — wie in älteren Fällen — an Zahl zurücktreten und weder intrazellulare Lagerung noch die typischen Haufen zu finden sind. Da es nun auf der normalen Schleimhaut der Urethra, der Vagina usf. Diplokokken gibt, die den Gonokokken in der Form ähneln, da ferner auch gewöhnliche Kokken im Teilungsstadium Anlaß zur Verwechslung mit Gonokokken geben können, so ist es mit der gewöhnlichen Färbung mitunter unmöglich, Sicherheit in der Diagnose zu erhalten. Hier ist dann das Gramsche Verfahren oft von großem Vorteil. Die Gonokokken sind gramnegativ, färbt man mit dünner Fuchsinlösung nach, so erscheinen sie rot. Hingegen sind Staphylokokken, Schleimhautdiplokokken usf. in der überwiegenden Zahl der Arten grampositiv. — Die Gramsche Methode bedarf in diesen Fällen einer ganz besonders sorgfältigen Handhabung. Die Ausstriche müssen gleichmäßig dünn sein. Man muß sich das schlecht haltbare Anilinwassergentianaviolett immer frisch herstellen, es ist ferner jedes Wasserspülen zu vermeiden (nur zum Abspülen der Kontrastfarbe ist es gestattet); auch muß man sicher sein, daß man absoluten Alkohol zur Entfärbung vor sich hat. — Die Fuchsinlösung muß sehr verdünnt angewandt werden, man nimmt von der üblichen verdünnten Karbolfuchsinlösung etwa 5 Tropfen in einem Reagenzglas auf eine zwei bis drei Finger hohe Schicht destillierten Wassers. Es ist zu berücksichtigen, daß nicht in jedem Falle gramnegative Kokken als Gonokokken angesprochen werden dürfen, da hin und wieder auch andere gramnegative Diplokokken beobachtet werden (s. unten und bei Meningokokken), man muß dann die oben geschilderten morphologischen Merkmale, die charakteristische Lagerung, den klinischen Befund usf. in Rücksicht ziehen. Auch intrazellulare gramnegative Bakterien sind im Harnröhrensekret bei chronischem Katarrh beobachtet, diese Kurzstäbchen können (vom Pol gesehen) auch kugelig erscheinen (C. Bruhns).

Eine wesentliche Erleichterung für die Gonokokkendiagnose gewährt das Arbeiten mit schwachen Methylenblaulösungen, welche Überfärbungen nicht zulassen. Die Gonokokken besitzen eine derart starke Affinität zu dem Methylenblau, daß sie schon bei der Verdünnung 1:10000 oder 1:20000 (man hält sich eine 1%ige wässsrige Methylenblaulösung vorrätig und nimmt hiervon zwei Tropfen auf eine drei Finger hohe Schicht von Aqu. dest. im Reagenzglas) sich in 10 bis 40 Sekunden intensiv färben und die erwähnten Charakteristika noch deutlicher als bei Anwendung starker Farben erkennen lassen.

Sehr schöne Darstellungen der Gonokokken im Eiter ermöglichen eine Reihe von Doppelfärbemethoden. Eine praktische Bedeutung kommt ihnen nur in geringem Maße zu, es heben sich bei diesen Methoden die Kokken aber gut von den Kernen ab. Sehr beliebt ist die Doppelfärbung nach Pick-Jacobsohn (man färbt 10—30 Sekunden mit einer Mischung von konzentriertem Karbolfuchsin Ziehl 15 Tropfen, gesättigter alkoholischer Methylenblaulösung 8 Tropfen, Aqu. dest. 20 ccm). Die Kokken erscheinen dunkelblau, Kerne hellblau, Gewebe rot. Gute Bilder erhält man auch, wenn man nach Pappenheim 1 Minute mit einer blauviolett erscheinenden Lösung von zirka zwei Federmesserspitzen Methylgrün (00 krist.) und zirka einer halben Feder-

messerspitze Pyronin (Grübler-Leipzig) in 5 ccm Aqu. dest. färbt, dann Abspülen in Wasser. Die Gonokokken erscheinen dunkelrot, die Kerne blaugrün. Es werden ferner die Methoden von A. Neisser, von Löffler, Lanz, May-Grünwald empfohlen. —

Die Darstellung in Schnitten ist nicht leicht. Schmorl empfiehlt: 1—2 Stunden in Löfflers Methylenblau oder verdünntem Karbolfuchsin (6:20) zu färben, kurz in Essigsäure (1:1000) einzutauchen, dann Alkohol 2 Minuten anzuwenden. Entwässern. Xylol. Balsam. Bumm empfiehlt starke Lösungen von Methylviolett in Toluidin oder Anilinwasser (ca. 1/2 Stunde), vorsichtige Differenzierung in Alkohol. Auch Kühnes Karbolmethylenblaufärbung gibt gute Bilder. Wichtig ist dabei die Entfärbung in Alkohol nur einen Moment vorzunehmen und die Schnitte dann in eine Mischung von 1 Teil Alc. abs. + 4 Teile Xylol zu übertragen. Manche Autoren bevorzugen die Färbung mit polychromem Methylenblau (6 Min.), dann Abspülen in Wasser, Entfärben in 95%igem Alkohol 1 1/2—2 Stunden.

Kulturelles Verhalten. Die Züchtung der Gonokokken ist nicht ganz leicht. Die gewöhnlichen Gelatine- und Agarnährböden sind unbrauchbar. E. Bumm bevorzugt das menschliche, von Plazenten gewonnene und in der Hitze erstarrte Blutserum. Hier bildet der Gonokokkus einen außerordentlich zarten durchscheinenden Belag, das Serum bleibt fest. Überimpfung auf frisches Serum ist jeden 2. oder 3. Tag nötig. — Günstiger ist der Serumagar nach Wertheim. Man vermischt 1 Teil menschlichen sterilen Blutserums mit 2—3 Teilen gewöhnlichen 2%igen Agars (der 1% Pepton und 0,5% Kochsalz enthält). Heute verwendet man in erster Linie die leichter zu beschaffende Aszitesflüssigkeit an Stelle des menschlichen Blutserums. Man mischt 2—3 Teile gewöhnlichen Agars mit 1 Teil Aszites und streicht das gonokokkenhaltige Material auf die Oberflächen von Aszitesagarplatten auf. Hier ist die Beschaffenheit der Gonokokkenkultur wie auf dem Serumagar: Die Kolonien erscheinen makroskopisch grau, transparent, feucht glänzend wie kleine Tautröpfchen; mikroskopisch sind sie rund, im Anfang nicht oder sehr fein granuliert, später in den zentralen Teilen dunkler als an der Peripherie. Berührt man sie mit der Nadel, so fällt die zähschleimige Konsistenz auf. — In gleicher Weise ist der Belag auf Serum- oder Aszitesagarröhrchen beschaffen, hier erscheinen namentlich die Randzonen sehr dünn und zart durchsichtig, das Fußwasser zeigt eine Oberflächenhaut. — An Stelle des Aszites wurde auch Hydrothorax-, Hydrozelen- oder Kystomflüssigkeit mit annähernd gleichem Erfolge verwendet.

Von anderen Nährböden seien der Schweineserum-Nutroseagar (von Wassermann), ferner der Albuminagar (Lipschütz, Albumin aus Eiern, pulv. subt., Merck), der Pfeiffersche Influenzaagar (R. Abel) sowie der Agar Thalmanns erwähnt. Der letztere Nährboden beansprucht deshalb ein besonderes Interesse, weil er einen gewöhnlichen Nähragar ohne besondere Eiweißzusätze (außer Pepton), aber von einer ganz präzisen Reaktion darstellt. Der früher ausgesprochene Satz, daß ein Kokkus, der auf gewöhnlichem Agar wächst, sicher kein Gonokokkus sei, läßt sich nach diesen Erfahrungen nicht aufrecht erhalten. Auch hat M. Neisser beobachtet, daß die Gonokokken auf gewöhnlichem Agar in Symbiose mit Xerosebazillen wachsen. — Alle die genannten Nährböden reichen an die Zuverlässigkeit des

Serum- und Aszitesagars jedoch nicht heran, aber auch auf letzteren nach unseren Begriffen für Gonokokken optimalen Nährböden können einzelne Gonokokkenstämme nur schlecht aufgehen.

Eine Voraussetzung für das Wachstum auf allen diesen festen Nährböden ist eine genügende Feuchtigkeit. Die Platten sind stets frisch zu bereiten, Röhrchen ohne Fußwasser sind unbrauchbar.

Von flüssigen Nährböden stehen an der Spitze die Serum- und Aszitesbouillon, beide in den gleichen Verhältnissen wie Serum- oder Aszitesagar, aber mit der gewöhnlichen neutralen Bouillon hergestellt. Die Gonokokken wachsen hierin ohne die Bouillon zu trüben. An der Oberfläche kommt es zur Bildung einer Haut, am Boden sammelt sich ein krümeliger Satz an.

Für die Kultivierung der Gonokokken ist ihre Wärme- bzw. Kälteempfindlichkeit zu berücksichtigen. Die Kardinalpunkte sind: Temperaturminimum 30°, Optimum 36°, Maximum 39°. Die Temperaturen von 39,5 und 40° wirken schon deletär (bei Fieberzuständen kann man einen Rückgang der Gonokokkenzahl beobachten, neuerdings wird eine Behandlung durch künstliche Wärme vielfach angewendet). — Bringt man das Gonokokkenmaterial direkt vom Menschen auf vorgewärmte, körperwarme Platten (Aszites- oder Serumagar) und übermittelt man diese sofort dem Brütschrank, so erhält man bei weitem günstigeres und zuverlässigeres Wachstum, als wenn die Gonokokken der Abkühlung ausgesetzt wurden. Auch muß man namentlich in den ersten Generationen der Züchtung die Kulturen möglichst ständig im Brütschrank lassen. Auch die späteren Kulturen vertragen meist die Zimmertemperatur nicht länger als einen Tag.

Der Gonokokkus wächst hauptsächlich aerob, in der Tiefe der Substrate wächst er spärlicher.

Resistenz. Auf allen künstlichen Nährböden ist der Gonokokkus sehr vergänglich, man muß alle 2—3 Tage, unter günstigeren Bedingungen alle 5—8 Tage überimpfen. Es kommt für die Haltbarkeit in der Kultur nicht nur die Güte des Nährbodens, die Art der Aufbewahrung (Schutz vor Trocknung), sondern auch die Eigentümlichkeit des Stammes in Betracht.

Auch die Haltbarkeit der Gonokokken außerhalb der Kulturen und des Körpers ist eine engbegrenzte, kurzes Trocknen auch der im Eiter befindlichen Gonokokken wirkt tödlich. Im feuchten Zustande sind sie etwas haltbarer, an feuchten Wäschestücken oder dgl. bleiben die Kokken innerhalb des Eiters wenige Stunden, höchstens aber einen Tag am Leben.

Die geringe Widerstandsfähigkeit der Gonokokken äußert sich auch beim Zusammentreffen mit Desinfizientien. Hier erhält man in den Versuchen je nach der Methode verschiedene Resultate, auch sind diese nicht ohne weiteres auf die Wirksamkeit dieser Mittel in vivo zu übertragen, da ja die Feststellung der Lebensfähigkeit der Gonokokken wegen ihrer hohen Ansprüche an das Nährsubstrat usf. gar nicht so leicht ist. — Bei der Methode von Finger, Ghon und Schlagenhaufer, die die Desinfizientien 2 Minuten in ausgewachsene Serumagarkulturen einbrachten, waren Sublimat (mit Kochsalz) 0,2%, Karbolsäure 0,1%, Kal. hypermanganicum 0,1%, Argentum nitricum 0,1% nicht imstande, alle Kulturgonokokken abzutöten. Argent.

nitr. 0,1% muß 5 Minuten lang auf die Gonokokken einwirken. Überhaupt stehen die Silbersalze an der Spitze der Tötungsmittel, für die therapeutische Anwendung sind es vor allem die Silbereiweißverbindungen, welche bei Anwesenheit von Eiweiß und Kochsalz relativ wirksamer sind als Argent. nitr. und Sublimat, den letzteren Mitteln fehlt die Tiefenwirkung, da z. B. beim Zusammentreffen mit dem Eiweiß des Harnröhrensekrets und des Epithels unlösliche Verbindungen sich bilden. Bei Argonin, Argentamin, Albargin, Protargol usf. ist die Wirkung nach der Tiefe günstiger, zum mindesten erfolgt in den tieferen Gewebsschichten Entwicklungshemmung.

Die Eintrittspforten der Gonokokken sind in erster Linie die Schleimhäute des Genitalapparates, und zwar vor allem die Urethra bei beiden Geschlechtern, bei kleinen Mädchen die Vagina, ferner kommt in Frage die Konjunktiva. In seltenen Fällen können auch die Schleimhaut des Rektums und der Mundhöhle als Eintrittspforten fungieren.

Während die Urethralschleimhaut wohl bei allen Menschen in den verschiedenen Lebensaltern eine fast gleichmäßige Empfänglichkeit für das gonorrhoische Virus besitzt, haben wir es beim Haften der gonorrhoischen Infektion an bestimmten anderen Schleimhäuten ganz offensichtlich mit einer Altersdisposition zu tun. So ist die Vaginalschleimhaut des Kindes in besonderem Maße empfänglich, während mit zunehmendem Alter sich diese Disposition verringert: bei erwachsenen Mädchen und namentlich bei geschlechtsreifen Frauen ist hier die Infektion ungleich viel seltener. Man nimmt an, daß die Gründe für das differente Verhalten in der Epithelbeschaffenheit liegen: bei Kindern und sehr jungen Mädchen ist die Vaginalschleimhaut sehr zart, bei Erwachsenen ist das Plattenepithel derber (bei Prostituierten ist die oberste Schicht sogar verhornt.) Für das Weitergreifen lokaler Gonokokkenerkrankungen dürften auch disponierende Momente in Frage kommen, solche können in anatomischen Verhältnissen ihren Grund haben: so dürfte das relativ seltene Übergreifen der gonorrhoischen Erkrankung bei der kindlichen Vulvovaginitis auf die Cervix- und Uterusschleimhaut mit dem festen Verschluß der kindlichen Cervix in Beziehung stehen.

Die Inkubationszeit bei der Gonorrhoe der männlichen Urethra beträgt gewöhnlich 2—3 Tage, seltener 4—9 Tage, sehr selten 2 bis 3 Wochen. Zunächst äußert sich die Erkrankung darin, daß ein mehr seröses, bald aber ein stark eiteriges, in den ersten Tagen zunehmendes Sekret aus der Harnröhre ausfließt, ihre Mündung erscheint meist geschwollen und gerötet. Mitunter kommen Temperaturerhöhungen vor. Der Verlauf der Infektion ist individuell und je nach der Behandlung verschieden. An die akute Erkrankung können sich Komplikationen und ein chronisches Stadium anschließen. Der Urethritis acuta anterior kann zunächst eine Urethritis acuta posterior folgen. Die Gonokokken dringen auch in die Urethraldrüsen oder Lakunen der Harnröhre ein, gelangen bei Anstauung des Sekretes in das umgebende Bindegewebe und können hier periurethrale Infiltrate, auch Abszesse bilden. Seltener werden die Cowperschen Drüsen ergriffen, hingegen ist eine häufige Komplikation die Prostatitis und Epididymitis, in deren Gefolge wiederum Orchitis, Erkrankung des Vas deferens (Funiculitis), Entzün-

dung der Samenbläschen (Spermatozystitis) aufzutreten vermögen. Epididymitis, Orchitis und Entzündung des Vas deferens können infolge Obliteration der Kanäle zur Sterilität führen. — Von der Urethritis posterior kommt es auch zu Zystitis und Pyelitis. Für gewöhnlich sind zwar die letzteren Komplikationen durch andere Entzündungs- und Eitererreger erzeugt, doch kommt es auch zu echter Zystitis und Pyelitis gonorrhoica mit Gonokokkenbefund. Von den chronischen Gonokokkenerkrankungen des Mannes sind vor allem die Urethritis anterior und posterior sowie die Prostatitis zu nennen.

In dem Krankheitsbild der Gonorrhoe des Weibes fehlt fast niemals die Urethritis, der sich leicht Zystitis anschließt. Auch die von der Harnröhre ausgehenden Gänge und Drüsen werden gern infiziert, so kann es zu periurethralen Infiltraten kommen. Sehr häufig ist die Gonorrhoe der Bartholinischen Drüse (Bartholinitis), die oft beträchtliche Ausdehnung mit starker Abszedierung erreichen kann. Die Entzündung der Vulva stellt sich meist sekundär ein. Die geringe Empfänglichkeit der Vagina des erwachsenen Weibes ist oben schon erwähnt worden, die Vaginitis gonorrhoica kommt aber doch vor, zumeist ist sie allerdings sekundär eine Folge der sehr häufigen Cervixgonorrhoe, auch die Mukosa des Corpus uteri kann ergriffen werden, von hier aus erfolgt dann die Infektion der Tuben und Ovarien, auch des Peritoneums, so entstehen die Krankheitsbilder der Metritis, Parametritis, Salpingitis usf. Ziemlich häufig ist beim Weibe auch die Rektalgonorrhoe (meist sekundär durch Kontakt mit dem aus der Scheide ausfließenden Sekret entstanden). — Bei der Vulvovaginitis infantum betrifft der gonorrhoische Prozeß in erster Linie die Vagina; Komplikationen von hier aus sind möglich, am ehesten können noch Urethritis und Zystitis, auch Rektalgonorrhoe folgen, selten wird die Cervix ergriffen, doch sind auch Salpingitis und Peritonitis beobachtet.

Die weibliche Gonorrhoe ist vor allem deshalb gefürchtet, weil sie beim Übergreifen auf die inneren Genitalorgane oft sehr schwere chronische Leiden, deren Aussicht auf Radikalheilung gering ist, im Gefolge hat und die häufigste Ursache der Sterilität darstellt (Obliteration der Tubenmündungen, Undurchlässigkeit der Tuben).

Die gonorrhoische Konjunktivitis, deren Inkubation wenige Stunden bis ca. 3 Tage beträgt, kann in erster Linie bei Neugeborenen, ferner bei Kindern, aber auch beim Erwachsenen entstehen. Sie ist meist eine sehr schwere Erkrankung mit hochgradiger Schwellung und starker Sekretion, es kann zur Bildung kruppöser Membranen kommen. Sie verläuft meist ziemlich rasch, kann auch chronisch werden und ist gefürchtet wegen der Möglichkeit der Infizierung der Cornea. Die dort entstehenden Geschwüre können zur Heilung kommen oder auch durch Zusammenfließen die ganze Cornea zerstören, zur Erblindung und zum Untergang des ganzen Auges führen. Die Beteiligung des anderen Auges erfolgt von vornherein, oft auch durch Kontakt vom erkrankten Auge aus.

Ziemlich selten sind Komplikationen durch Übergreifen der Gonokokken auf die Mund- und Nasenschleimhaut (beobachtet bei Säuglingen, sehr selten bei Erwachsenen), ferner auf die Haut, hier können Geschwüre, Abszesse und Follikulitiden entstehen.

Schließlich vermag der Gonokokkus von den oberflächlichen Infektionsherden aus in die Tiefe zu wachsen, beim Übertritt in Lymph- und Blutbahnen in entfernte Organe zu gelangen und hier Metastasen zu bilden. Es gibt kaum ein Organ des Körpers, in welchem dann die Infektion nicht haften könnte. Prädilektionsstellen sind die Synovialmembranen der Gelenke und der Sehnenscheiden (Arthritis gonorrhoica, häufig Gonitis; Tendovaginitis gon.), ferner die Herzklappen (Endocarditis ulcerosa oder verrucosa, die ulzeröse ist die gefährlichere), sehr selten sind Niederlassungen auf serösen Häuten (Pleuritis, Perikarditis) und im Unterhautzellgewebe (Abszesse). — Metastatische Eiterungen sind ferner beobachtet in Muskeln, im Periost, in Knochen (Osteomyelitis), auch Thrombophlebitis gon. ist beschrieben. Metastatische Erkrankungen (von meist leichtem Charakter) kommen auch am Auge vor, so mitunter Konjunktivitis, ferner Keratitis, Iritis, Retinitis, Chorioiditis.

Ob in manchen Fällen von Erkrankungen des Nerven- und Muskelsystems (Neuritis, Myelitis, Lähmungen, Neuralgien) und der Haut (Erytheme, urtikariaähnliche Eruptionen usf.) echte Metastasenbildung oder Giftwirkung vorliegt, ist noch nicht entschieden.

Übrigens sind bei manchen postgonorrhoischen Erkrankungen (tiefergehende Infiltrate, Abszesse usf.) neben den Gonokokken häufig auch Staphylokokken zu finden.

Schon aus der Aufzählung der durch den Gonokokkus erzeugten Krankheitsbilder geht hervor, daß er in erster Linie ein Schleimhautparasit ist. Er bevorzugt für seinen Parasitismus die Oberflächen, er wuchert auch in den Sekreten reichlich und erzeugt einen eiterigen Katarrh. Obwohl der Gonokokkus keine Eigenbewegung besitzt, sehen wir den Prozeß der Schleimhaut entlang sich nach aufwärts ausbreiten und fortkriechen. Das betrifft am wenigsten das Plattenepithel, hier haftet der Gonokokkus relativ selten, hingegen bevorzugt er das Zylinderepithel; nachdem er hier anfänglich im Sekret sich vermehrt hat, kommt es zur Entzündung, zur Gefäßerweiterung und Auflockerung, die Kokken wuchern dann auch zwischen die Epithelzellen ein. Es erfolgt eine starke Auswanderung von Leukozyten, mit denen sich auch das Gewebe infiltriert, im Innern der Leukozyten finden wir alsbald die Gonokokken, ohne daß die Leukozyten und ohne daß die Kokken anscheinend dadurch eine Schädigung erfahren. Zu allen diesen Merkmalen des eiterigen Katarrhs kommt noch die Epithelabstoßung hinzu. Fernerhin sind die Gonokokken auch im subepithelialen Bindegewebe anzutreffen, sofern die Epitheldecke Zylinderepithel oder Wimperepithel war. — Geht das Zylinderepithel zugrunde und tritt Plattenepithel an seine Stelle, so ist damit zunächst ein wirksamer Schutz gegen die weitere Invasion von Gonokokken, z. B. in Urethra, Konjunktiva, gegeben. — Die in das subepitheliale Bindegewebe gelangten Kokken vermögen tief entzündliche Infiltrationen zu veranlassen und bei Heilung des gonorrhoischen Prozesses narbige Schrumpfungen (Strikturen) herbeizuführen.

Es ist noch nicht sichergestellt, wodurch das weitere Vordringen der Gonokokken gehindert und der Rückgang der Infektionen eingeleitet wird. Für die Persistenz der Kokken sind wohl vor allem die Schlupfwinkel der Drüsenausführungsgänge verantwortlich zu machen.

Die Gonokokken finden sich nur beim Kranken, bei Gesunden sind sie niemals angetroffen worden.

Der Nachweis hat in erster Linie die oben geschilderten morphologischen Eigentümlichkeiten zu berücksichtigen, auch die Kultur kann unter Umständen für den Nachweis nutzbar gemacht werden. Leider besitzen wir noch keinen Elektivnährboden. Immerhin sollte man die Kultur nicht unterlassen, wenn bei negativem oder zweifelhaftem mikroskopischen Befund klinischer Verdacht besteht. Natürlich beweist ein negativer Kulturbefund auch noch nicht absolut die Nichtanwesenheit von Gonokokken, man wird namentlich vorsichtig sein, wenn viele Begleitbakterien vorhanden sind, welche möglicherweise die zarter wachsenden Gonokokken auf den Platten überwuchern, auch wird man bei negativem Kulturbefund kontrollieren müssen, ob der Nährboden überhaupt geeignet war. Hinsichtlich der kulturellen Kokkendifferenzierung sei erwähnt, daß die Gonokokken auf Zuckerlakmusaszitesagar nur Dextrose vergären (Rothe).

Bei chronischen Infektionen kann das Auffinden der Gonokokken durch geeignetes Vorgehen bei der Entnahme (von den Drüsenmündungen, durch Provokationsmethoden usf.) erleichtert werden.

Für die Diagnose bei extragenitalen Infektionen kommen zur Differenzierung Diplokokken in Frage, die bei der Meningokokkendiagnose (s. S. 736) erwähnt sind, die meisten dieser verdächtigen Kokkenarten sind grampositiv oder haben nicht die charakteristische intrazellulare oder Häufchenlagerung, auch sind sie durch die Kultur zu unterscheiden.

Eine Tierpathogenität kommt dem Gonokokkus nicht zu, alle Bemühungen, die menschliche Gonorrhoe bei einem Versuchstier nachzuahmen, sind erfolglos geblieben; eine Infektion, d. h. Vermehrung im Tierkörper, ist in keinem Falle beobachtet. Man darf hiermit nicht verwechseln, daß man durch geeignete Einverleibung größter Dosen von Gonokokken bei verschiedenen Tieren Krankheitserscheinungen, ja sogar Tod hervorrufen kann, das gelingt z. B. bei Meerschweinen und Mäusen bei intraperitonealer Applikation (Peritonitis). Es handelt sich in solchen Fällen um eine Giftwirkung, und zwar um das Freiwerden von Endotoxin. Die keimfreien Filtrate von Gonokokkenkulturen zeigen keine Toxine in dem Sinne von echten Sekretionsprodukten; wirken diese Filtrate giftig, so handelt es sich wohl um in Lösung gegangene giftige Bestandteile abgestorbener Kokkenleiber. Außer bei Meerschweinchen und Mäusen hat man auch bei Kaninchen und Ziegen durch Einverleibung großer Mengen von Gonokokken Krankheitserscheinungen (Temperaturerhöhung, Gewichtsabnahme), auch Tod beobachtet. Bei Menschen konnten nach subkutaner Injektion der Giftstoffe Schwellung und erysipelartige Rötung, Temperaturanstieg, Glieder- und Muskelschmerzen hervorgerufen werden, auch bei Einspritzung in die Urethra ergaben sich lediglich nichtspezifische Erscheinungen, wie sie ebenso von anderen Bakterienzelleibern erzeugt werden können (Bakterienprotein).

Immunität. Beim Menschen gibt es weder eine angeborene noch eine erworbene Immunität. Das Überstehen einer gonorrhoischen Erkrankung schützt nicht vor einer neuen, ja der chronische Gonorrhoiker kann sich sogar von neuem infizieren, entweder mit einem

fremden Stamme (Superinfektion) oder mit seinem eigenen (homologen), aber nach Infizierung einer gesunden Person „umgezüchteten" Stamm (Reinfektion). Es kann also keine lokale, aber auch keine allgemeine Immunität angenommen werden: weder schützt eine Lokalinfektion vor Metastasen noch eine Allgemeininfektion vor einer Schleimhauterkrankung. Trotz dieser Tatsachen liegt es nicht außer dem Bereich der Möglichkeit, daß vielleicht doch gewisse Immunitätserscheinungen bei der Gonorrhoe, wenigstens in bestimmten Stadien, vorkommen, so wird die Abheilung der Urethritis nach dem Ausbruch einer Epididymitis, ferner die spontane Ausheilung der akuten Gonorrhoe überhaupt und das Übergehen in den chronischen Zustand von einigen Forschern in diesem Sinne gedeutet.

Mit dem oben erwähnten Gonokokkentoxin sind mehrfach Tiere (Ziegen, Kaninchen) immunisiert worden, man hat damit Sera erhalten, welche z. B. bei Meerschweinchen die Giftwirkung neutralisierten. Die Versuche haben vorläufig nur theoretisches Interesse, sie sind schwierig durchzuführen und auch schwer zu beurteilen, da die einzelnen Gifte sehr verschieden stark wirken und ihre Bildung sehr unregelmäßig erfolgt. — Nachzuweisen sind im Serum vorbehandelter Tiere spezifische Agglutinine, Präzipitine und komplementbindende Antikörper (Bruck, Vannod, Teague und Torrey), es ist möglich, daß mit der Komplementbindung ein Verfahren zur Identifizierung der Gonokokken gewonnen ist, sofern geeignete polyvalente Seren hergestellt werden.

Eine Serumtherapie ist namentlich mit dem Serum Torrey-Roger (Parke Davis & Cie.) versucht worden. Bei der akuten Harnröhrengonorrhoe versagt es, bei Arthritis gonorrh. sollen günstige Erfolge beobachtet sein, weitere Erfahrungen sind abzuwarten. Bessere Resultate sind mit der Wrightschen Vakzinebehandlung erzielt worden, vor allem hat sich die Anwendung des Arthigon von Bruck (Fabrik Schering, Berlin) auch das Gonargin bei Arthritis, Epididymitis und, wie es scheint, auch bei Adnexerkrankungen bewährt. Eine Bestimmung des opsonischen Index ist dabei unnötig, die Intervalle bei der Behandlung richten sich nach dem Fieberverlauf. Bei unkomplizierter Urethralgonorrhoe ist mit der Vakzinebehandlung ein Erfolg nicht zu erzielen.

Bei Gonokokkeninfektionen die Infektionsquelle festzustellen, hält nicht schwer. Die Haltbarkeit der Kokken außerhalb der Erkrankungsherde des Menschen ist eine so ausnehmend kurze, daß diese Übertragung durch leblose Gegenstände eine sehr seltene ist im Vergleich zu der direkten Übertragung von Mensch zu Mensch. In erster Linie erfolgt sie durch den geschlechtlichen Verkehr. Von den primären Herden an den Geschlechtsorganen können dann auch extragenitale Infektionen ausgehen (Konjunktivitis). Die Conjunctivitis blennorrhoica der Neugeborenen entsteht durch den Kontakt mit dem Vaginal- und Uterussekret der Mutter. Die Vulvovaginitis infantum kann entweder durch direkte Übertragung der Gonokokken von infizierten Erwachsenen aus (Stuprum, zufällige Berührung mit infizierten Händen) oder durch Vermittlung von infizierten Gebrauchsgegenständen (gemeinsame Benutzung von Handtüchern, Badeschwämmen, Thermometern usf.) entstehen.

Prophylaxe. Da das Endziel der Therapie gonorrhoischer Erkrankungen die Abtötung der Gonokokken ist, so decken sich in diesem Falle die wichtigsten prophylaktischen Maßnahmen mit den therapeutischen und sind in die Hände der Ärzte gelegt. Die bisherigen Beobachtungen zeigen, daß dort, wo der Gonokokkus im Körper anzutreffen ist, Erkrankung besteht und daß auf normalen Körperstellen Gonokokken sich nicht finden. Demnach müssen die Infektionsmöglichkeiten um so mehr verringert werden, je besser es gelingt, Radikalheilungen zu erzielen. Die wichtigste prophylaktische Forderung ist daher, daß alle gonorrhoischen Infektionen frühzeitig der ärztlichen Behandlung unterzogen werden und so lange in ihr verbleiben, bis eine Weiterpropagierung der Keime ausgeschlossen erscheint. Da erfahrungsgemäß die Prostitution die Gonokokken am weitesten verbreitet, so ist eine sorgfältige Kontrolle der Prostituierten durchzuführen, die durch eine Behandlung von genügender Dauer ergänzt werden muß. — Mit der sachgemäßen Behandlung geht eine weitgehende Vernichtung der Keime einher, ihre Zahl wird vermindert, aber nicht ihre Virulenz: auch der Patient mit chronischer Gonorrhoe muß in gleicher Weise wie ein solcher mit frischer Infektion als ansteckungsfähig betrachtet werden. Es halten sich die Gonokokken im chronischen Stadium sehr leicht jahrelang, in manchen Fällen sind sie sogar 5, 10 und 15 Jahre nach der Ansteckung noch nachgewiesen. Die Gefahr, die namentlich von den chronisch Gonorrhoekranken ausgeht, wird noch viel zu wenig gewürdigt. Dringend not tut eine Aufklärung des Volkes über die Gonorrhoe, namentlich bei der heranwachsenden männlichen Jugend müßte auf diese Gefahren durch Belehrung über das Wesen und die Folgen der gonorrhoischen Erkrankungen, über die schweren Komplikationen, Ehesterilität usw. hingewiesen werden.

Daß auch prophylaktische Methoden die gonorrhoischen Erkrankungen einzudämmen vermögen, beweist die Einführung der Credéschen Einträufelung von Silberlösung in den Konjunktivalsack bald nach der Geburt zur Verhütung der Ophthalmoblennorrhoea neonatorum. Heute verwendet man hierzu das weniger reizende und gut wirksame Silberpräparat Sophol (von Herff). Die Zahl der Blenorrhoen ist durch diese Silberprophylaxe außerordentlich stark heruntergegangen, in manchen Anstalten ist sie ganz verschwunden, während sie früher 10—14% der Neugeborenen betraf. — Dasselbe Prinzip wird heute auch für die Urethra des Mannes empfohlen (prophylaktische Einträufelung von Silberlösungen, z. B. 10—20%iges Protargol usf., in das Orificium urethrae unmittelbar post coitum), die günstige Wirkung in vielen Fällen steht außer Zweifel.

Micrococcus tetragenus.

Der Micrococcus tetragenus wurde von R. Koch (1884) in einer Lungenkaverne bei Phthise entdeckt und von Gaffky zum ersten Male beschrieben.

Morphologie. Kokken in Tafelgruppen zu vier, auch zwei Exemplaren angeordnet. Unbeweglich, ohne Sporen. Färbung gelingt leicht mit den üblichen Farben. Grampositiv. Im Organismus sind die Tetraden von einer kugeligen Kapsel umgeben, die sich nicht

(oder nur schwach) färbt und als heller Hof sich scharf vom Gewebe abhebt. Mitunter liegen auch mehrere Tetraden in einer gemeinsamen Hülle. — Manche Autoren sind geneigt, den Tetragenus den Sarcinen zuzuzählen, da er auf manchen Nährböden (zumal in flüssigen) den Sarcinen ähnliche Aneinanderlagerungen aufweist.

Die Kultur gelingt leicht auf Gelatine; hier bildet der Kokkus in der Tiefe kugelige, weißgraue Kolonien, an der Oberfläche erscheinen sie ziemlich stark prominent, porzellanartig weiß. Mikroskopisch erscheinen sie maulbeerförmig granuliert mit rauhem, gezähnelten Rand. Die Gelatine bleibt fest. Im Gelatinestich erfolgt kräftiges grauweißschleimiges Wachstum im ganzen Stichkanal, an der Oberfläche entsteht ein dicker Belag („Nagelkultur"). Auf Agar erscheinen die Kolonien bzw. der Belag auf Strichkulturen weißgrau, saftig glänzend, oft von ähnlicher Beschaffenheit wie bei Staph. albus. Das Fußwasser klärt sich, es zeigt einen milchigweißen Bodensatz, ebenso die Bouillonkultur. Berührt man die auf festen Nährböden gewachsene Kultur

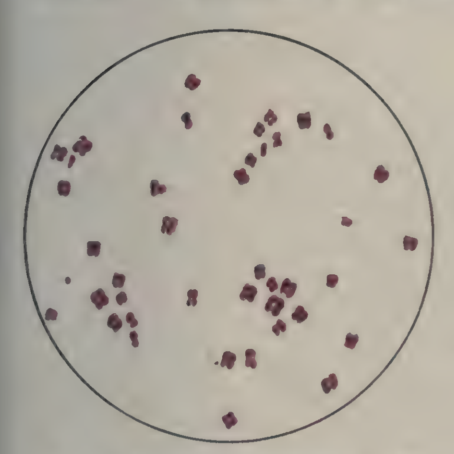


Fig. 8. Micrococcus tetragenus, Agarreinkultur. Fuchsin.

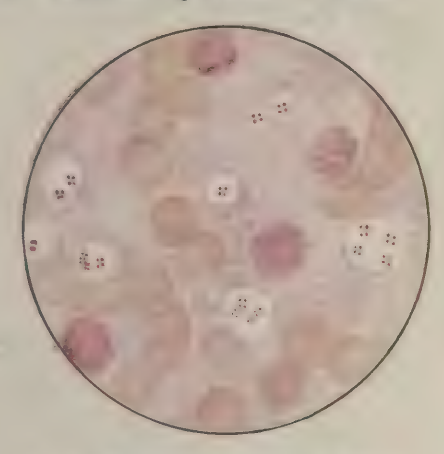


Fig. 9. Micrococcus tetragenus, Maus, Milzausstrich. Fuchsin.

mit der Nadel, so fällt die schleimige, fadenziehende Beschaffenheit auf. Die Kulturtetraden liegen, wie auch das mikroskopische Präparat der Kultur oft erkennen läßt, in eine schleimige Interzellularsubstanz eingebettet, mit bestimmten Methoden (Tuscheverfahren) lassen sich auch in der Kultur Kapseln darstellen. — Der Micrococcus tetragenus wächst aerob und anaerob.

Die Tierpathogenität ist gegenüber weißen Mäusen und Meerschweinchen eine beträchtliche, bei gut virulenten Kulturen tötet eine kleine Nadelspitze nach subkutaner Einverleibung die Mäuse nach etwa 2 Tagen. Die Virulenz geht aber bei Fortzüchtung meist soweit herunter, daß man 1—3 Ösen und mehr nehmen muß, um die Mäuse zu infizieren, sie verenden dann nach mehreren Tagen. Die Tetraden finden sich im Blut und in allen Organen. Etwas weniger empfänglich sind Meerschweinchen (am ehesten bei intraperitonealer Applikation, es entsteht Peritonitis) und weiße Ratten.

Beim Menschen ist der Micrococcus tetragenus des Mischinfektionserreger bei Tuberkulose der Lungen nicht so selten, auch

bei Meningitis ist er gelegentlich gefunden; mehrmals hat man ihn zusammen bei Eiterungen mit Staphylokokken nachgewiesen. Als selbständiger Eiterungserreger ist er bei verschiedenen Abszessen beobachtet, als Entzündungserreger auf Schleimhäuten (Bronchitis, Angina, Rhinitis usf.). — Man glaubt auch, daß er sich in der normalen Mundhöhle häufig aufhält.

Die Meningokokken.

(Diplococcus intracellularis meningitidis.)

Der Meningokokkus ist im Jahre 1887 von Weichselbaum im Lumbalsekret bei sporadischen Fällen von eiteriger Zerebrospinalmeningitis gefunden und reingezüchtet worden. Seine ätiologische Bedeutung für die Entstehung der epidemischen Genickstarre ist dann durch die Untersuchungen Jaegers wahrscheinlich gemacht, obwohl sie in ihren Einzelheiten nach unseren heutigen Kenntnissen nicht das Richtige trafen, weil dieser Autor in einigen Fällen sicher keine Meningokokken, sondern nur ihnen ähnliche Kokken (Diplococcus crassus) in der Hand hatte. Erst nach den weiteren Erfahrungen und Forschungen der verschiedensten Autoren, unter denen v. Lingelsheim, Kutscher, Councilman, Albrecht und Ghon usf. zu nennen sind, wurde der Meningokokkus als ausschließlicher Erreger der epidemischen Genickstarre anerkannt. In Deutschland knüpften die wichtigsten Forschungen an die oberschlesische Epidemie 1904/05 an.

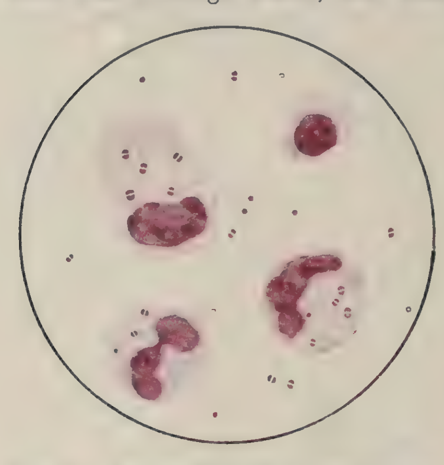


Fig. 10. Meningokokken, Lumbalflüssigkeit, Zentrifugen-Bodensatz. Gram-Fuchsin.

Morphologie. Diplokokken von Semmelform, sowohl im Eiter, Lumbalsekret usf. als auch in der Kultur den Gonokokken sehr ähnlich, d. h. wir finden in den Krankheitsprodukten Diploformen, die nicht der Kugelgestalt entsprechen, sondern Bohnen- oder Nierenform besitzen; bei der Färbung mit stärkeren Farben an den einander zugekehrten Seiten geradlinig abgeplattet, bei guter Differenzierung oder Tinktion mit schwächeren Farblösungen hingegen an diesen Stellen ausgebaucht erscheinen (wie der Hilus der Nieren). Nicht selten Lagerung in Tetraden. Auch in bezug auf die Lagerung sind sie den Gonokokken ähnlich, wie diese finden sie sich oft intrazellular. Der geübte Mikroskopiker vermag aber oft insofern Unterschiede der morphologischen Beschaffenheit der Meningokokken gegenüber den Gonokokken festzustellen, als die Größe der Meningokokken oft schon an ihren natürlichen Wuchsstätten im Körper (Eiter, Lumbalsekret) Schwankungen unterworfen ist, während die Gonokokken gleichmäßiger gestaltet zu sein pflegen. Ferner ist die Einlagerung in die Leukozyten des Lumbalsekretes nicht so massenhaft

wie bei den Gonokokken, auch nicht so häufig, vielmehr liegen sie auch gern extrazellular; in diesem Falle sind sie oft auch nicht in Haufen zusammengelagert, sondern einzeln verstreut zu beobachten.

Auch bei der künstlichen Züchtung besteht eine weitgehende Übereinstimmung mit den morphologischen Bildern der Gonokokken. Es gibt zwar Meningokokkenstämme, welche namentlich in den ersten Generationen auch auf künstlichem Substrat die typische paarweise Anordnung und die charakteristischen Bohnenformen fast durchweg aufweisen, bei anderen Stämmen aber und fast bei allen Kulturen späterer Generationen sind zahlreiche kugelige Einzelkokken, kugelige Diplokokken, ferner Tetradenformen, auch sehr kurze Ketten oder kleine Häufchen zu drei Exemplaren wahrnehmbar. Sehr typisch für das Verhalten der Meningokokken in der Kultur sind einmal die Größenunterschiede: es finden sich sehr kleine Kokken neben relativ großen; sodann aber die verschiedene Affinität der einzelnen Kokken

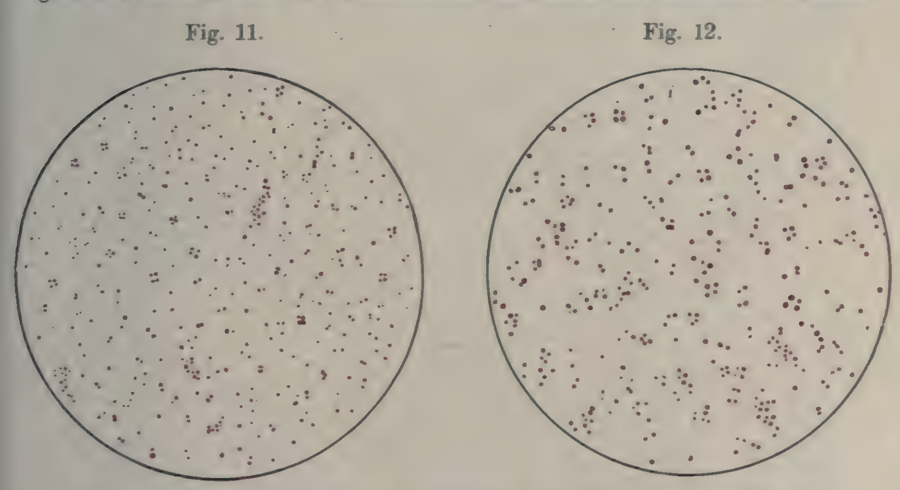


Fig. 11. Fig. 12.

Fig. 11 u. 12. Meningokokken, Reinkultur, Aszitesagar. Gram-Fuchsin.

zu den üblichen Farben: bei Fuchsinfärbung sieht man alle Übergänge von sehr schwach bis intensiv schwarzrot gefärbten Exemplaren.

Der Meningokokkus ist unbeweglich und bildet keine Sporen.

Die Färbung nimmt man mit dem üblichen Methylenblau oder Fuchsin vor. Nach Gram wird er entfärbt, nimmt also bei Kontrastfärbung mit Fuchsin die rote Farbe an. Da, wie wir bei der Besprechung des Nachweises der Meningokokken sehen werden, die Gramsche Färbung bei der Differentialdiagnose von großer Bedeutung ist, so ist auf ihre Handhabung die größte Sorgfalt zu verwenden (vgl. die Bemerkungen bei Gonokokken, S. 720).

Kulturelles Verhalten. Die Temperaturpunkte bei der künstlichen Kultivierung sind: Minimum 25° (bei einzelnen Stämmen 30°), Optimum 36—37°, Maximum 42—43°. Daraus erhellt, daß man die gewöhnliche Gelatine nicht benutzen kann, aber auch die üblichen Agarnährböden sind unbrauchbar, vielmehr stellt der Meningokokkus an den Eiweißgehalt der Nährböden ganz bestimmte Anforderungen. Am günstigsten ist das Wachstum entschieden auf Nährböden, die

ein nicht durch Erhitzen denaturiertes Eiweiß enthalten, das genuine Menscheneiweiß (Serum, Aszites) steht obenan. Am meisten wird Aszitesagar (3 Teile Agar, 1 Teil Aszites) benutzt. Hier wachsen die Meningokokken auf der Oberfläche als kleine runde Kolonien, die bei auffallendem Licht schwach prominent, feucht glänzend-glasig, bei durchfallendem Licht in ihrer ganzen Ausdehnung homogen, grau-transparent erscheinen. Mikroskopisch sind die Kolonien von kreisrunder Gestalt, homogener Struktur, ihr Rand ist glatt (bei weicherem Agar auch etwas wellig), ihre Farbe ist schwachgelblich, nach 2 bis 3 Tagen in der Mitte bräunlichgelb, die Peripherie erscheint heller und flacher. Im Aszitesagarröhrchen entsteht ein feuchtglänzender, glasig-durchscheinender homogener Belag. Dem Aszitesagar nicht ganz gleichwertig ist der Serumagar (s. bei Gonokokken). Hingegen ist Menschenblutagar gut zu verwenden, hier bildet der Meningokokkus bläulichgraue Kolonien. Auch auf Löffler-Serum wächst der Meningokokkus, die Kolonien sind kleiner und gedrungener als auf Aszitesagar, oft glasigschleimig, so daß der Belag nicht ganz leicht zu erkennen ist. Auch läßt sich die Kultur vom Löffler-Serum mitunter schwer abheben und schwer verreiben. — Einen vollwertigen Ersatz für Aszitesagar stellen die letzteren Nährböden nicht dar, hingegen ist das bei einigen speziell für die Meningokokkenzüchtung empfohlenen anderen Substraten der Fall, so bei dem Placenta-Rinderserumagar von Kutscher. Von einer menschlichen Placenta wird nach dem üblichen Fleischwasserrezept ein 2½%iger Agar mit 0,5% NaCl, 1% Traubenzucker, 2% Nutrose, 2% Pepton. Chapoteaut hergestellt. 3 Teile dieses Agars vermischt man mit 1 Teil sterilen Rinderserums.) Auf diesem Agar bilden die Meningokokken nach einem Tage Kolonien, die an Größe und Beschaffenheit den Aszitesagarkolonien gleichkommen, aber etwas kompakter und saftiger sind.

Auch die Eiweißstoffe der Lumbalflüssigkeit kann man benutzen, um einen geeigneten Nährboden für Meningokokken zu gewinnen (1 Teil Lumbalflüssigkeit, die nach dem Zentrifugieren 1 bis 2 Stunden auf 60° erwärmt war, wird mit 3 Teilen neutralen Agars vermischt, Conradi). — Nach Esch ermöglicht ein Hammelblut-Maltose-Aszitesagar den Meningokokken ein besonders rasches Wachstum (60 ccm gewöhnlicher Peptonagar + 20 ccm steril. defibr. Hammelblut + 10 ccm Aszites + 3 ccm Bouillon, in der 1 g Maltose gelöst ist).

Man muß unterscheiden, ob die Nährböden für die Isolierung der Meningokokken von Krankheitsprodukten oder zur Fortzüchtung späterer Generationen der Reinkultur dienen sollen. In letzterem Falle sind die Ansprüche der Meningokokken oft nicht mehr derart hohe, wie bei den ersten Generationen, mitunter können sie sogar auf gewöhnlichem Agar, der bei der Erstzüchtung völlig versagt, fortgezüchtet werden, das gehört aber nicht zur Regel, zudem ist das Wachstum hier sehr kümmerlich. Ein Zusatz von 2% Peptonum Chapoteaut verbessert aber den gewöhnlichen Agar wesentlich, dieser leicht herzustellende Nährboden wird in manchen Laboratorien gern zur Fortzüchtung verwendet, ein weiterer Zusatz von Traubenzucker (1%) scheint günstig zu sein.

Von flüssigen Nährböden ist die Aszitesbouillon vorzuziehen, in manchen Fällen ist auch die gewöhnliche Bouillon als ausreichend

befunden worden. Die Meningokokken bilden einen Bodensatz, nach einigen Tagen trübt sich die Bouillon diffus, die Oberfläche zeigt eine dünne, etwas körnig-krümelige Kahmhaut. — Die Milch bleibt ungeronnen, Wachstum ist gering.

Im allgemeinen bevorzugt der Meningokokkus neutrale Nährböden, aber er wächst auch auf schwach alkalischen und schwach sauren Substraten, es kommt mehr auf die Nährstoffe an. Sind diese weniger geeignet, so ist der Meningokokkus auch empfindlicher gegenüber der Reaktion und wächst bei Neutralität besser.

Über Wachstum auf zuckerhaltigen Differenzierungsnährböden siehe bei Nachweis der Meningokokken.

Der Meningokokkus ist aerob, anaerob wächst er nicht.

Die Haltbarkeit der Meningokokken in den künstlichen Kulturen ist namentlich in den ersten Generationen eine sehr geringe, diese müssen zunächst alle 24—48 Stunden übergeimpft werden. Man wird gerade für dies Stadium der Empfindlichkeit nur die günstigsten Nährböden verwenden. Auch diese versagen, wenn sie nicht genügend Feuchtigkeit besitzen und wenn die Kulturen nicht vor Wasserverdampfung geschützt werden. In den späteren Generationen kommt man dann meist mit Überimpfung in 8tägigen Intervallen aus, ist der Trocknungsschutz ausreichend, so kann man geeignete Stämme mitunter bis 4 Wochen überimpfbar bleiben sehen. In flüssigen Kulturen ist je nach der Zusammensetzung die Haltbarkeit verschieden, bei Aszitesbouillon kann sie auch 4 Wochen lang währen.

Bei Aufbringen der Kulturkokken auf die verschiedensten Unterlagen zum Trocknen ist die Lebensdauer auf höchstens $\frac{1}{2}$ Tag zu veranschlagen, im Eiter, Nasensekret usf. vertragen sie das Trocknen in der Regel nur 1—2 Tage, höchstens 5 Tage. Die direkte Besonnung tötet die Kulturen in 2—8 Stunden ab. — Von den üblichen Desinfektionsmitteln ist in kurzer Zeit Tötung zu erwarten. Lysol, Karbolsäure sind schon in 1%igen Lösungen, Kresolseifenlösung in 2,5%iger Lösung innerhalb 1 Minute wirksam.

Beim Erhitzen der feuchten Kokken tritt Abtötung in höchstens 10 Minuten bei 60°, in 5 Minuten bei 70°, 2 Minuten bei 80° ein.

Wie die Gonokokken so vertragen auch die Meningokokken die niederen Temperaturen schlecht, im Anfang der Züchtung muß man es vermeiden, die Kulturen oder das Untersuchungsmaterial bei Zimmertemperatur längere Zeit stehen zu lassen, hier sowie im Eisschrank gehen die Kokken in der Regel rasch zugrunde, längstens in 5 Tagen, Ausnahmen kommen vor, so sind in der Lumbalflüssigkeit lebende Meningokokken noch nach 10—11 Tagen im Eisschrank gefunden worden.

Die Eintrittspforte für die Meningokokken ist in erster Linie der Rachen bzw. der Nasenrachenraum. Vorhandensein von Meningokokken ist hier aber nicht gleichbedeutend mit Infektion, die Kokken sind in zahlreichen Fällen auch beim Gesunden nachgewiesen worden. Es müssen daher disponierende Faktoren eine Rolle für das Zustandekommen der Infektion spielen oder man muß annehmen, daß die Kokken zeitweilig avirulent sind. Mit der letzteren Frage kann man sich schwer auseinander setzen, da wir für die Virulenz der Meningokokken kein Maß haben. Hingegen ist es sicher, daß die Empfänglichkeit eine verschiedene und, wie es scheint, auch eine

durch äußere Momente beeinflußbare ist. Die Mehrzahl der Erkrankungen betrifft Kinder (in der oberschlesischen Epidemie 1904/1905 waren nach M. Kirchner 79,7% der Erkrankten unter 15 Jahren). Die Kinder mit der sogenannten lymphatischen Konstitution sollen besonders häufig befallen werden, nach neueren Untersuchungen läßt sich das nicht verallgemeinern. Meist ist zu beobachten, daß Erkältungen mit nachfolgenden Katarrhen, Schnupfen, Halsentzündungen usf. das Entstehen der Genickstarre begünstigen, auch körperliche Anstrengungen gelten als disponierend (Meningitis bei Soldaten), ebenso Schädeltraumen. Man findet aber auch Meningokokken bei Katarrhen, ohne daß Genickstarre folgt. Es müssen also, wie es scheint, eine Reihe individueller, disponierender Momente zusammentreffen, um eine weitere Ansiedelung und Allgemeininfektion entstehen zu lassen. Daß dabei auch Änderungen der Virulenz mitspielen, ist wahrscheinlich, vorläufig aber nicht zu beweisen.

Die Inkubation bei Genickstarre dauert 2—10 Tage, es sind aber auch längere Fristen anzunehmen. Nach einem Prodromalstadium (Gefühl der Abgeschlagenheit, Gliederschmerzen usf.) kann die Erkrankung heftig mit Schüttelfrost, Erbrechen, Fieber, starkem Kopfschmerz beginnen, aber auch ohne Prodrome plötzlich einsetzen. Der quälende Schmerz im Kopf und Nacken wird als bohrend von den Patienten geschildert, der Kopf wird dabei nach hinten gezogen, die Nackenmuskeln sind dabei steif (Opisthotonus), Kernigsches Symptom der Flexionskontraktur. Es besteht meist Lippenherpes. Die Symptome von seiten des Nervensystems sind verschieden, je nach Örtlichkeit und Ausbreitung des zentralen Krankheitsherdes: Krämpfe, Muskellähmungen (auch der Augenmuskeln), Gehörstörungen, gesteigerte Schmerzempfindung bei Berührungen. — Das Fieber zeigt keinen bestimmten Typus, es kann remittierend oder intermittierend verlaufen. Der Puls ist klein und stark beschleunigt. — In manchen Fällen kann der Tod in wenigen Stunden eintreten, in anderen nach ein oder mehreren Tagen. Mitunter tritt die akute Erkrankung in ein chronisches Stadium über, in dessen Verlauf es zu Kachexie unter stärkster Abmagerung (die übrigens auch bei der akuten Erkrankung ein sehr auffallendes Symptom ist), zu Hydrocephalus internus, Ertaubung, Erblindung, geistigen Defekten usf. kommen kann. Auch im chronischen Stadium fordert die Infektion zahlreiche Opfer.

Die Zerebrospinalmeningitis besteht in einer eiterigen Entzündung der Arachnoidea des Gehirns und des Rückenmarkes. Die Dura mater erscheint hyperämisch und gespannt. Das eiterige Exsudat findet sich vor allem an der Konvexität, auch in den Ventrikeln. Nach Westenhoeffer nimmt die eiterige Entzündung ihren Ausgang von der Basis am Chiasma über der Hypophyse. Letztere Stelle ist mitunter bei foudroyanter Genickstarre die einzige Stelle, welche Entzündung und Exsudat aufweist. In solchen Fällen sind aber auch manchmal makroskopische Veränderungen überhaupt nicht vorhanden. — Einzelne Autoren berichten auch über enzephalitische Herde. — Am Rückenmark betrifft die eiterige Entzündung meist die Hinterfläche des Lendenteils besonders stark. Im ganzen zeigt das Sektionsbild keine charakteristischen Merkmale, die lediglich der durch Meningokokken verursachten Genickstarre eigentümlich wären. Die Differentialdiagnose gegenüber der tuberkulösen Meningitis ist allerdings in der

Regel nicht schwer, aber die im Gefolge anderer Infektionskrankheiten, namentlich die an Streptokokken- oder Pneumokokkenotitis anschließenden Meningitiden bieten oft den gleichen makroskopischen Befund. Hier muß also das Mikroskop die Diagnose sichern. — Als Komplikationen der Meningitis treten Konjunktivitis, Panophthalmie, Otitis, Eiterungen in den Nasennebenhöhlen, Entzündung der Gelenke, des Peri- und Endokards, der Pleura und Lunge auf, auch Furunkel sind beobachtet.

In der überwiegenden Anzahl der Fälle von Meningitis sind Entzündungen im Nasenrachenraum nach Westenhoeffers Beobachtungen anzutreffen, der Meningokokkenbefund ist hier positiv. Auf welchem Wege nun aber die Meningokokken vom Nasenrachenraum zu den Hirnhäuten gelangen, ist noch nicht völlig klargelegt. Es kommt der Transport durch die Lymphwege oder aber durch die Blutbahn in Frage. Der erstere Modus ist noch nicht bewiesen, vieles spricht für die hämatogene Entstehung der Meningitis, so der Befund von Meningokokken im peripheren Blute zu Beginn der Erkrankung. — Man glaubt auch, daß von primärer Bronchitis aus der Meningokokkus seinen Weg zum Gehirn finden kann.

Der Nachweis der Meningokokken beim Kranken wird in erster Linie durch Untersuchung der Lumbalflüssigkeit geführt, die man in sterilen Zentrifugengläsern auffängt. Erhält man durch die Punktion eine flockige, eiterige Flüssigkeit, so kann man oft schon durch direktes Ausstreichen dieser die typischen intrazellularen Meningokokken mit einfacher Färbung auffinden und dann ihre Entfärbung nach Gram prüfen. Ist die Punktionsflüssigkeit nur sehr schwach oder nicht getrübt, so zentrifugiert man sofort und streicht das Sediment auf Deckgläser oder Objektträger aus. Das mikroskopische Präparat gibt oft schon allein den Ausschlag nach der positiven Seite. Versagt die direkte Mikroskopie oder gibt sie wegen der geringen Anzahl oder der nicht typischen Lagerung der Kokken nur zweifelhaften Aufschluß, so ist das Material des Sediments sofort auf Nährbodenoberflächen (Aszitesagarplatten) auszubreiten, diese liefern sogar in manchen Fällen noch ein positives Resultat, wenn mikroskopisch nichts zu finden war. Mitunter kann erst bei Wiederholung der Punktion die bakteriologische Diagnose gesichert werden. Eine Erleichterung gewährt das Verfahren von Obé, das man in keinem Falle, der negativ oder zweifelhaft ist, unterlassen sollte: man gibt 5 ccm Punktat in 0,5—1 ccm steriler 10%iger Traubenzuckerlösung, hält 10—12 Stunden bei 37°, dann Mikroskopie und Kultur wie oben.

Für den kulturellen Nachweis ist die Empfindlichkeit der dem Körper entnommenen Meningokokken gegenüber der Abkühlung zu berücksichtigen, man muß das Beschicken der Nährböden baldigst vornehmen. Die gewonnenen Kulturen sind durch Agglutination (s. unten) als solche sicher zu stellen. — Neben der Untersuchung der Lumbalflüssigkeit nimmt man auch die des Rachenschleims vor. Gerade in den ersten Krankheitstagen sind die Meningokokken hier fast stets nachzuweisen. Man entnimmt das Material von der oberen, hinteren Rachenwand mit einem Wattebausch, der an einer nach aufwärts gebogenen Sonde befestigt ist. Das Material ist sofort auf eine größere Reihe von Platten auszustreichen, je später nach der Entnahme die Beschickung der Platten erfolgt, um so geringer sind die

Aussichten, Meningokokkenkolonien zu erhalten. Die Platten sind baldigst dem Brutschrank zu übermitteln. Das direkte mikroskopische Präparat von Rachenschleim ist diagnostisch nicht zu verwerten, da selbst gramnegative Diplokokken von der Form und Lagerung der Meningokokken in der normalen Mundhöhle vorkommen. Über die Identifizierung der auf den Platten angegangenen Kolonien s. unten.

In der Leiche ist der Befund der Genickstarrekokken am reichlichsten im Eiter der Meningen, vorausgesetzt, daß die Sektion bald nach dem Tode geschieht. Schon während der Krankheit gehen z. B. im Lumbalsekret, im erkrankten Pharynx usf. die Meningokokken zum großen Teil zugrunde, aber namentlich in der Leiche erfolgt die Auflösung der Kokken sehr bald, schon wenige Stunden nach dem Tode. Erfolgt die Sektion erst nach 2 Tagen, so kann man die Kokken überhaupt nicht mehr finden. Man wird auch an der Leiche die mikroskopische Prüfung durch das Kulturverfahren ergänzen; dieses ist meist insofern nicht ganz leicht, als verschiedene Begleitbakterien, welche in die Krankheitsherde eingewandert sind, die zartwachsenden Meningokokken zu überwuchern vermögen. Man muß daher das Material sorgfältig über eine größere Reihe von Platten verteilen.

Eine wesentliche Erschwerung erfährt mitunter die Meningokokkendiagnose dadurch, daß die auch während der Erkrankung oft schon vorhandenen Begleitbakterien meist ebenfalls Kokken sind, welche mitunter morphologische Ähnlichkeit mit dem Meningokokkus aufweisen, das erschwert namentlich die Untersuchung des Nasenrachenschleims des Kranken aber auch des Gesunden. Die wichtigste Methode zur Unterscheidung dieser Kokken besteht in der unten zu erwähnenden Prüfung ihrer Agglutinierbarkeit durch Meningokokkenserum. Auch die Prüfung in dem Verhalten der Kokken gegen verschiedene Zuckersorten gibt oft wertvolle Aufschlüsse für die Systematisierung. Diese Methode hat v. Lingelsheim ausgearbeitet.

Man stellt sich Lösungen von 10% Zucker in Kahlbaumscher Lakmuslösung her, kocht 2 Minuten im Wasserbad, fügt zu je 10 ccm der abgekühlten Lösung im Röhrchen 0,5 ccm steriler Normalsodalösung und setzt von dieser Zuckerlakmuslösung 1,5 ccm zu je 13,5 ccm flüssigen Aszitesagars, die Mischung wird auf Platten ausgegossen. Auf der Nährbodenoberfläche verteilt man eine Öse der zu untersuchenden Kultur.

Der Meningokokkus vergärt Dextrose und Maltose, rötet also den Dextrose- und Maltoseagar, bläut hingegen den Agar, der andere Zuckerarten enthält. Die Maltosevergärung scheint schwankend zu sein.

Micrococcus catarrhalis und Micrococcus cinereus zerlegen keine Zuckerarten.

Flavus-Arten greifen Maltose, Dextrose und Lävulose an.

Diplococcus crassus vergärt Maltose, Dextrose, Galaktose, Lävulose, Rohrzucker, Milchzucker.

Gonokokkus vergärt Dextrose, nicht aber Maltose.

Andere Merkmale sind:

Micrococcus catarrhalis: meist größer als Meningokokkus; gramnegativ; Wachstum auch auf Gelatine, diese bleibt fest. Wächst auf Zuckeragar. Auf Aszitesagar sind die Kolonien makroskopisch weißlich, mikroskopisch braun, granuliert mit gezacktem Rand. Ihre

Konsistenz ist zäh, trocken. Beim Berühren verlagern sie sich in toto ebenso wie die Kolonien des Micr. phar. sicrus.

Diplococcus flavus. Diese Arten zeigen einen gelben Farbstoff auf den Kulturen, besonders schnell und deutlich auf Löfflerserum.

Diplococcus crassus (Jaeger), meist größer als Meningokokkus; nach Gram behält ein Teil der Kokken die Farbe, eine andere Zahl (meist die kleinere) entfärbt sich. Kolonien auf Aszitesagar: kleiner, kompakter als die der Meningokokken, weißgrau. Wächst auf gewöhnlichem Agar, allerdings zart, aber schon bei 20°; unterscheidet sich auch dadurch vom Meningokokkus, daß er durch gallensaure Salze (Natr. taurocholicum) nicht aufgelöst wird. — Der Diplococcus crassus wird nicht so selten im Nasenrachenraum Gesunder getroffen und kann neben den Meningokokken im Eiter der Hirnhäute und in der Lumbalflüssigkeit angetroffen werden.

Außer den genannten Kokken gibt es noch Arten, die von den Meningokokken morphologisch und kulturell bisher nicht zu unterscheiden sind, sondern lediglich durch die Agglutination. Sie werden unter dem Namen Pseudomeningokokken zusammengefaßt, ihre Fundstätte ist die Schleimhaut des Rachens und der oberen Luftwege bei gesunden Personen.

Die Tierpathogenität der Genickstarrekokken ist eine sehr geringe. Am ehesten kann man noch weiße Mäuse und Meerschweinchen (namentlich junge) verwenden; Kaninchen sind noch weniger empfänglich. Die subkutane Impfung ist erfolglos. Bei intraperitonealer Einverleibung von mehreren Ösen kann man mitunter die Tiere eingehen sehen, in manchen Fällen genügen auch kleinere Mengen. Aber es gibt kein Mittel, diese Virulenz auf gleicher Höhe oder überhaupt zu erhalten, dazu kommt, daß auch die einzelnen Tierindividuen verschieden empfänglich sind. Der Tod der Tiere erfolgt nicht infolge einer Infektion, vielmehr kommt es zur Auflösung der Kokken, ohne daß eine Vermehrung eintritt. Niemals zeigen diese Versuchstiere ein Sektionsbild, das irgendwie an die menschliche Meningitis erinnert. Hingegen ist bei bestimmten Affenarten eine experimentelle Meningitis erzeugt worden (v. Lingelsheim, Leuchs, Flexner).

Von Interesse ist eine Steigerung der Mäusevirulenz einzelner Stämme durch Fortzüchtung auf Bouillon mit nativem Tierblut (Ruppel, Diehl).

Die Frage der Giftbildung bedarf noch weiterer Bearbeitung. In keimfreien Filtraten flüssiger junger Kulturen sind keine Gifte zu finden, hingegen kann man durch Extraktion der Zelleiber mit destilliertem Wasser oder $n/_{10}$-Sodalösung Stoffe gewinnen, die junge Meerschweinchen töten. Auf dies Endotoxin ist wohl auch die bei den oben erwähnten Tierversuchen beobachtete Giftwirkung zu beziehen.

Unsere Kenntnisse über die Immunität bei der Genickstarre sind sehr lückenhaft. Wir wissen nicht, ob das Nichterkranken von Menschen, die Meningokokken an sich tragen, auf einer natürlichen Immunität beruht, auch ist es nicht bekannt, ob das Überstehen der Krankheit eine Immunität hinterläßt. Wohl aber hat man im Serum von Erkrankten, bei Rekonvaleszenten und bei vorbehandelten Tieren eine Reihe spezifischer Antikörper aufgefunden.

I. Agglutinine. 1. Beim Menschen. Sie sind nachgewiesen im Serum von Patienten und Rekonvaleszenten. Ihr Nachweis besitzt

keine große praktische Bedeutung, da sie in den ersten Tagen der Erkrankung noch fehlen können und da der Kokkennachweis ein bei weitem sichereres Verfahren für die Diagnose ist. 2. Beim vorbehandelten Tier. Zur Gewinnung eines wirksamen Agglutinationsserums injiziert man jüngeren Kaninchen intravenös mehrmals ½—1 lebende Schrägagarkultur (1 Tag alt). Man kann auch Ziegen, Pferde, Hammel benutzen, die zunächst abgetötete, dann lebende Kultur (bis zu 3 Agarröhrchen) intravenös erhalten. Ein solches Serum agglutiniert in höherer Verdünnung nur Meningokokken. Diese Tatsache ist für die Identifizierung der Meningokokkenkulturen von großer Bedeutung geworden. Man muß aber damit rechnen, daß es schwer agglutinable Meningokokkenstämme gibt und daß das gleiche Serum verschiedene Stämme verschieden hoch agglutinieren kann. Die Agglutinationsproben sollen 1—2 Tage bei 37° gehalten werden, Kutscher empfiehlt die Temperatur von 55° als zuverlässiger bei zweifelhaften Stämmen. Man verwendet am besten Aszitesagarkulturen. Kontrollen mit Normalserum und mit Kochsalzlösung sind zu fertigen. Normalserum agglutiniert höchstens bis 1 : 50.

II. Präzipitine; sie sind im Immunserum gefunden. Man hat sie in einzelnen Erkrankungsfällen mit Erfolg zum Nachweis von spezifischem Meningokokken-Präzipitinogen in der Lumbalflüssigkeit und damit zur Krankendiagnose benutzt. Vermischt man die klar zentrifugierte Lumbalflüssigkeit mit geeignetem Meningokokkenserum, so tritt bei 50—55° in 8—12 Stunden Präzipitation ein (Vincent und Bellot).

III. Bakteriotrope Antikörper enthält sowohl das Kranken- wie das Tierimmunserum, im letzteren sind auch Bakteriolysine nachgewiesen.

IV. Komplementbindende Antikörper finden sich regelmäßig im Immunserum vom Tier, sie gelten als die am meisten spezifischen Antikörper des Serums und werden von manchen Autoren zur Identifizierung von Kulturen benutzt (bei positivem Ausfall beweisend, bei negativem nicht). Sie sind auch im Krankenserum vorhanden, ihr Nachweis ist diagnostisch verwertet worden, ebenso umgekehrt der Antigennachweis durch Komplementbindung mittels Meningokokkenimmunserum.

V. In dem Serum von Tieren (Ziegen, Pferden), welche mit giftigen Meningokokkenextrakten oder Zelleibern vorbehandelt wurden, finden sich Antikörper, die diese Giftstoffe neutralisieren.

Die Serumtherapie bei Genickstarre ist nach den bisherigen Erfahrungen zu empfehlen. Zur Verfügung stehen die Sera 1. von Kolle-Wassermann (Sächsisches Serumwerk Dresden; Seruminstitut Bern); 2. von Jochmann (Merck, Darmstadt); 3. von Ruppel (Höchster Farbwerke); 4. von Dopter (Paris); 5. von Flexner (Rockefeller-Institut, New York); 6. von Kraus (Serotherapeutisches Institut Wien).

Für die Anwendung des Serums ist in erster Linie die intralumbale Applikation zu empfehlen, die subkutane ist unzuverlässig, auch die intravenöse steht der intraspinalen weit nach. Man injiziert sofort nach voraufgehender Lumbalpunktion bei Kindern 10—20 ccm, bei Erwachsenen 25—40 ccm. Die Injektionen sind zu wiederholen, am besten in kurzen Intervallen (24 Stunden), um Anaphylaxie zu vermeiden. Je frühzeitiger die Serumtherapie eingeleitet wird, um so günstiger sind die Erfolge.

Die Wertbestimmung der Meningokokkensera begegnet wegen der geringen und schwankenden Empfänglichkeit der Versuchstiere sowie wegen der ungleichmäßigen Virulenz bzw. Giftbildung der Kulturmeningokokken großen Schwierigkeiten. Man benutzt zur Kontrolle die Bestimmung des Agglutinationstiters, die Bestimmung der komplementbindenden Antikörper, die Schutzwirkung gegen virulente Kulturen im Mäuseversuch, die Schutzwirkung gegen die Gifte der Kokkenextrakte und schließlich den bakteriotropen Titer (in vitro).

Verbreitungsweise. Aus den Untersuchungen über die biologischen Eigenschaften des Meningokokkus geht hervor, daß er nur eine äußerst kurze Zeit in der Außenwelt lebensfähig bleiben kann, er ist denn auch noch niemals außerhalb des menschlichen Organismus gefunden worden. Die Verbreitung kann also fast lediglich durch Übertragung von Mensch zu Mensch erfolgen. Früher, als man nur in den Meningen die Brutstätte der Meningokokken sah, mußte die Art der Übertragung völlig zweifelhaft erscheinen, man mußte zu den verschiedensten Hypothesen seine Zuflucht nehmen. Heute wissen wir, daß in den allermeisten Fällen der Genickstarre ein Nasenrachenkatarrh voraufgeht, bei welchem Meningokokken zu finden sind (Meningokokkenpharyngitis, Flügge). Die Ausstreuung der Kokken von seiten dieser in der Inkubation befindlichen, sich noch frei bewegenden Menschen ist eine erheblichere als die von dem schon erkrankten ausgehende, zumal nachgewiesen ist, daß nach dem eigentlichen Krankheitsbeginn im Pharynx die Kokkenzahl abzunehmen pflegt. Von allergrößter Bedeutung aber für die Propagation ist die Tatsache, daß der größte Teil derjenigen Menschen, welche im nahen Verkehr mit dem Patienten stehen, durch direkten Kontakt oder durch Tröpfcheninfektion (beim Husten, Räuspern, Niesen, Sprechen usf.) die Meningokokken aufnehmen und bei sich längere Zeit beherbergen, ohne daß sie an Genickstarre erkranken. Diese Meningokokkenträger können ebenfalls eine Pharyngitis, Angina, Schnupfen usf. damit akquirieren, die Kokken haften aber auch an anscheinend intakten Schleimhäuten des Nasenrachenraumes. Sofern aber völlig gesunde Menschen die Kokken an sich tragen, ist diesen Kokkenträgern wiederum durch direkte Berührungen oder durch verspritzte Tröpfchen, durch gemeinsam benutzte Eß- und Trinkgeschirre, Taschentücher, Handtücher usf. eine weitgehende Ausstreuung ermöglicht. Je nach den Lebensverhältnissen der Kokkenträger können dann die Kokken zunächst auf einen begrenzten Distrikt verbreitet werden oder aber es kommt zu den gerade bei Meningitis so häufigen Sprüngen, wenn gesunde Kokkenträger die Keime durch Reisen usf. verschleppen. Man hat im Rachen von etwa 70% der Menschen aus der Umgebung der Patienten Meningokokken gefunden und muß nach den bisherigen Untersuchungen erwarten, daß diese Kokken bei Kokkenträgern etwa 3—4 Wochen persistieren können (die gleiche Zeitdauer ist für das Anhalten der Kokkenausscheidung durch den Rekonvaleszenten in der Regel anzunehmen), es kommen aber auch längere Fristen vor.

Die epidemiologischen Tatsachen decken sich mit den Resultaten dieser neueren Forschungen über die Verbreitungsweise der Meningokokken durch die Meningokokkenpharyngitis und über die Rolle der Kokkenträger durchaus. Die Epidemien brechen nicht mit einem Male aus, sondern sie werden durch sporadische Fälle eingeleitet,

die ihrer Umgebung die Kokken mitteilen und eine größere Zahl von Kokkenträgern im Gefolge haben. Zum Zustandekommen der Erkrankung gehört nun aber das Zusammentreffen bestimmter Bedingungen (s. unter Disposition), die uns noch nicht völlig bekannt sind. Es kann ebenso gut vorkommen, daß sich eine größere Epidemie an sporadische Fälle anschließt oder daß nur sporadische Fälle über einen größeren Zeitraum hin sich ereignen oder daß die Erkrankungen erlöschen. Es existieren dann um diese Zeit noch Kokkenträger, von denen dann Neuerkrankungen oder neue Epidemien ihren Ausgang nehmen können. — Daß wir es mit Häufung von Fällen und mit größeren Epidemien im Winter und namentlich Frühjahr zu tun haben, dürfte seinen Grund in der Zunahme von Nasenrachenerkrankungen in diesen Jahreszeiten haben.

Die Prophylaxe der Genickstarre konnte erst nach Aufdeckung der Verbreitungsweise der Meningokokken in zielbewußte Bahnen gelenkt werden; sie muß die Ausstreuung der Keime durch den Kranken auf seine Umgebung und wiederum und vor allem die von diesen gesunden Menschen drohende Weiterverschleppung zu hindern suchen. Wie erwähnt, ist die von dem Kranken ausgehende Gefahr auf der Höhe der Erkrankung nicht allzu hoch zu veranschlagen, doch ist Isolierung nötig und Aufnahme in ein Krankenhaus entschieden wünschenswert. Erheblich ist die Gefahr der Kokkenverbreitung im ersten Stadium der Erkrankung bzw. in der Inkubation und vor allem durch die Kokkenträger. Man wird zu Epidemiezeiten besonders auch auf Fälle von Schnupfen, Rachenerkrankungen das Augenmerk richten müssen, zumal wenn die betreffenden Personen im Verkehr mit Erkrankten (auch vor dem Ausbruch der Krankheit) oder mit Kokkenträgern gestanden haben. Die Vernichtung der Kokken in Nase und Rachen ist anzustreben, leider ist die medikamentöse Behandlung nicht sehr aussichtsvoll, neuerdings sollen bei einigen Fällen durch Pyozyanase, Perhydrol (3%), Protargol (1,5%) günstige Erfolge erzielt sein. Das Sputum, Taschentücher, Wäsche und Kleider, Eß- und Trinkgeschirre sind zu desinfizieren. Der Fußboden des Krankenzimmers, das Bett usf. ist mit einer Desinfektionslösung (Sublimat) abzuwaschen, eine Desinfektion der ganzen Wohnung ist unnötig. Erfahrungsgemäß stößt es in der Praxis auf große Schwierigkeit, die von den Kokkenträgern ausgehende Gefahr einzudämmen. Nur in seltenen Fällen kann man sie isolieren. Wo aber Isolierung durchführbar ist, muß sie als die wirksamste prophylaktische Maßnahme angesehen werden. Sehr wichtig ist, daß zu Epidemiezeiten die Bevölkerung über die Verbreitungsweise der Krankheitserreger aufgeklärt wird, daß vor dem Umgang mit Kranken und mit der Umgebung des Kranken gewarnt wird; namentlich sind die Kokkenträger zu belehren, daß sie eine Gefahr für andere Menschen, besonders für Kinder, darstellen. Kokkentragende Soldaten sind aus der Kaserne, kokkentragende Schulkinder von der Schule fernzuhalten, bis die Kokken verschwunden sind. Auch sollte Kindern aus Häusern mit Genickstarreerkrankungen der Schulbesuch (3 Wochen lang) untersagt und ihr Verkehr mit anderen Kindern verhindert werden. Die Voraussetzung für eine wirksame Bekämpfung der Seuche ist die Feststellung der Meningokokken beim Erkrankten, namentlich die Ermittelung der Kokkenträger. — Für die Genickstarre ist durch das Preußische Seuchengesetz die Meldepflicht eingeführt.

Influenza und die Gruppe der hämoglobinophilen Bakterien.

Von

Geheimrat Professor Dr. **R. Pfeiffer,**
Breslau.

Mit 1 Tafel und 1 Figur im Text.

Die Influenza.

Die echte Influenza, welche ätiologisch streng geschieden werden muß von den jahraus, jahrein bei uns vorkommenden ansteckenden Katarrhen der oberen Luftwege, hat, wie die Geschichte der Medizin beweist, die besondere Eigentümlichkeit, in großen Pandemien die gesamte Erdoberfläche heimzusuchen und dann wieder auf Jahrzehnte vollkommen zu erlöschen. Die erste sichergestellte Epidemie fällt in das Jahr 1387. Seitdem sind in jedem Jahrhundert 2—3 große Epidemien berichtet. Im 19. Jahrhundert ist das Auftreten der Influenza in pandemischer Verbreitung in den 30er und Ende der 40er Jahre festgestellt. Die letzte große Epidemie, die jetzt wohl endgültig als im Erlöschen betrachtet werden kann, begann im Jahre 1889 und hat von Rußland her in wenigen Monaten sich über ganz Europa ausgedehnt, dann aber auch Amerika, Ostasien und Afrika in Mitleidenschaft gezogen. Diese letztere genau studierte Epidemie zeigte einen auffälligen wellenartigen Charakter ihres Auftretens. Ihr erster Beginn war charakterisiert, wie dies auch von früheren Epidemien berichtet ist, durch die Plötzlichkeit ihres Ausbrechens und durch die geradezu enorme Zahl der von ihr Befallenen. Es folgte dann eine Periode des Nachlassens, die dann durch neue besonders in den Wintern auftretende Nachzüge der Epidemie von zum Teil großer Heftigkeit unterbrochen wurde.

Dieses Neuaufflackern der Influenza ist von Jahr zu Jahr spärlicher geworden und es ist anzunehmen, daß nunmehr der letzte pandemische Ausbruch beendet ist, und daß nur noch hier und da geringe Reste der ungeheuren Aussaat der Influenzaerreger persistieren. Zu irrigen Auffassungen über das epidemiologische Verhalten der Influenza hat wohl hauptsächlich das Auftreten von Epidemien der einheimischen Grippe Veranlassung gegeben, die hauptsächlich im Winter eine manchmal nicht unerhebliche Ausbreitung finden und die wegen ihrer klinischen Ähnlichkeit mit der echten Influenza zu mannigfaltigen Verwechslungen Veranlassung geben. Nur die vielfach vernachlässigte bakteriologische Untersuchung ist imstande, klärend zu wirken.

Die Entdeckung des Influenzaerregers erfolgte 1891 durch R. Pfeiffer. Die Influenzabazillen gehören mit zu den kleinsten bisher

bekannten Bakterienarten. Ihr Längsdurchmesser übertrifft ihren Querdurchmesser in der Regel um das 2—3fache. Nur selten finden sich in den Sekreten des Kranken, häufiger in Reinkulturen längere Fäden. Manche Stämme der Influenzabazillen haben eine besondere Neigung zur Scheinfädenbildung und wurden deshalb anfangs als einer besonderen Art zugehörig betrachtet und mit dem Namen der Pseudoinfluenzabazillen bezeichnet. Die Enden der kleinen Stäbchen sind abgerundet. Sehr häufig findet man Teilungsformen, in denen die einzelnen Glieder sehr kurz, kokkenartig erscheinen, so daß Bilder entstehen, welche mit Diplokokken verwechselt werden können. Bei vorsichtiger Färbung sieht man manchmal die Endpole der Bazillen stärker gefärbt als die Mitte. Auf Blutagar, der aus irgendeinem Grunde für die Influenzabazillen weniger geeignet ist, bilden sich oft Involutionsformen aus, abnorm dicke und lange Fäden, die von dem typischen Bilde der Bazillen erheblich abweichen. Durch Übertragung auf frischen Blutagar gelingt es in der Regel wieder normale Wuchsformen zu erzielen.

Die Influenzabazillen sind unbeweglich, verhalten sich gramnegativ und bilden keinerlei Dauerformen. Sie färben sich mit Löfflerschem Methylenblau, lassen sich aber besonders gut mit einer im Verhältnis 1 : 20 verdünnten Karbolfuchsinlösung darstellen, die man allerdings längere Zeit bis 10 Minuten und mehr auf die Präparate einwirken lassen muß. Die Bazillen erscheinen dann dunkelrot auf hellem Grunde und heben sich auch, wenn sie intrazellulär gelagert sind, von dem schwach rosa gefärbten Protoplasma der Eiterzellen deutlich ab. In Schnitten können sie ebenfalls mit Löfflerscher Methylenblau-Lösung zur Anschauung gebracht werden, doch muß man bei der Entfärbung vor zu langer Einwirkung des Alkohols sich hüten. Sehr schöne Schnittpräparate erhält man, wenn man die Schnitte ½ Stunde in verdünnter Zielscher Lösung (1 : 10) färbt und dann in Alkohol. absol., der ganz schwach mit Essigsäure angesäuert ist, differenziert, bis die ursprünglich schwarzrote Färbung einen charakteristischen rotvioletten Farbton angenommen hat.

Obwohl die Erreger in den krankhaften Sekreten in enormen Mengen und häufig genug fast in Reinkultur sich vorfinden, sind sie doch ursprünglich von den Bakteriologen übersehen oder falsch gedeutet worden, weil die Reinzüchtung auf den üblichen Nährböden nicht gelang. Erst R. Pfeiffer wies nach, daß die Influenzabazillen nur auf einem spezifischen, hämoglobinhaltigen Nährsubstrat züchtbar sind.

Nach der ursprünglichen Vorschrift Pfeiffers wird der Blutagar in folgender Weise zubereitet: Aus der Flügelvene der Taube, die nach dem Ausrupfen der Federn leicht zugänglich ist, wird Blut entnommen und sofort vor dem Gerinnen mit einer großen Platinöse tropfenweise auf die Oberfläche schräg erstarrten schwach alkalischen noch etwas feuchten Agars gleichmäßig verteilt. Die so vorbereiteten Röhrchen können sofort beimpft werden, oder man versieht sie mit Gummikappen und stellt sie zur Prüfung auf Sterilität 24 Stunden in den Brutschrank. Das Taubenblut ist für die Züchtung des Influenzabazillus besonders geeignet, doch sind auch andere Blutarten, das Blut des Menschen, der Säugetiere und sogar der Fische brauchbar. Statt des vollen Blutes kann man auch die vom Serum durch Auswaschen mit physiologischer Kochsalzlösung befreiten roten Blutkörperchen verwenden, oder auch direkt daraus hergestelltes Hämoglobin, was allerdings nur schwer steril zu erhalten ist.

Statt das Blut auf der Agaroberfläche auszustreichen, kann man es auch mit verflüssigtem Agar mischen. Derartiger Mischblutagar eignet sich besonders zu Plattenkulturen des Influenzabazillus.

Die Menge des Hämoglobins, welche der Influenzabazillus zu seinem Wachstum benötigt, kann sehr gering sein. Darauf beruht es, daß es häufig gelingt, durch Ausstreichen von frischem Influenza-

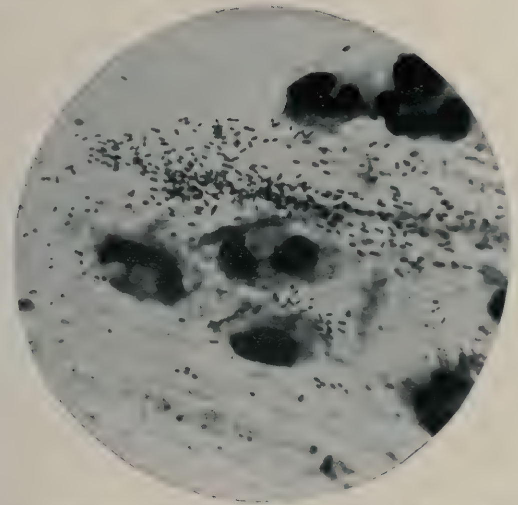


Fig. 1. Ausstrich aus Influenzasputum. Vergr. 1000fach.

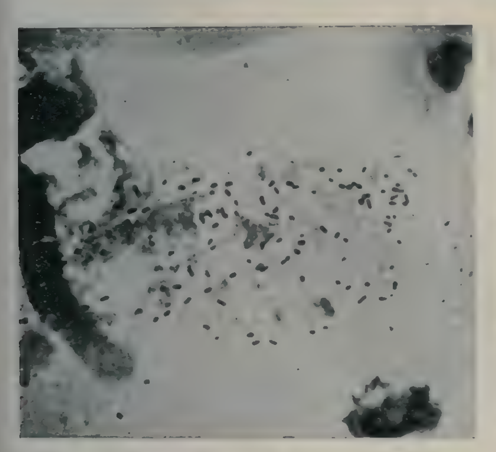


Fig. 2. Sputum bei Influenzapneumonie. Vergr. 1000fach.

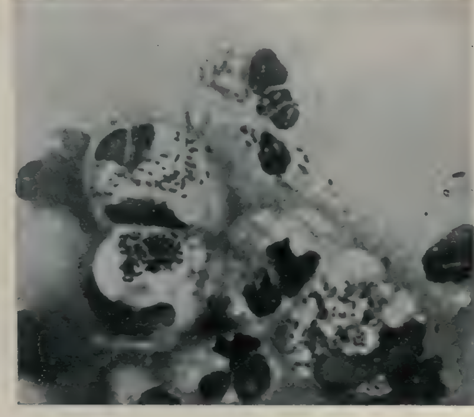


Fig. 3. Influenzabazillen im Protoplasma von Eiterzellen. Vergr. 1000fach.

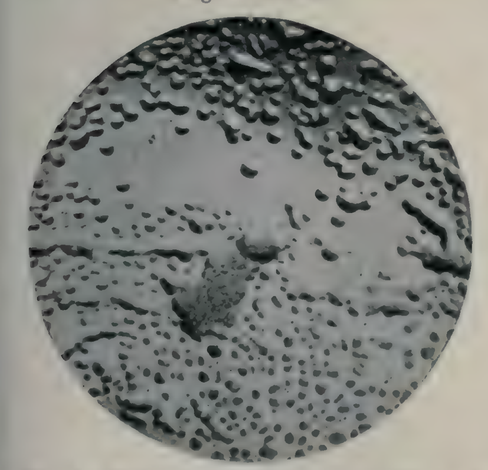


Fig. 4. Reinkultur der Influenzabazillen auf Blutagar. Vergr. 1000fach.

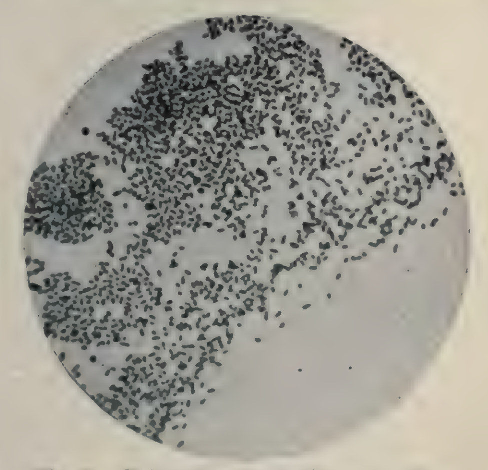
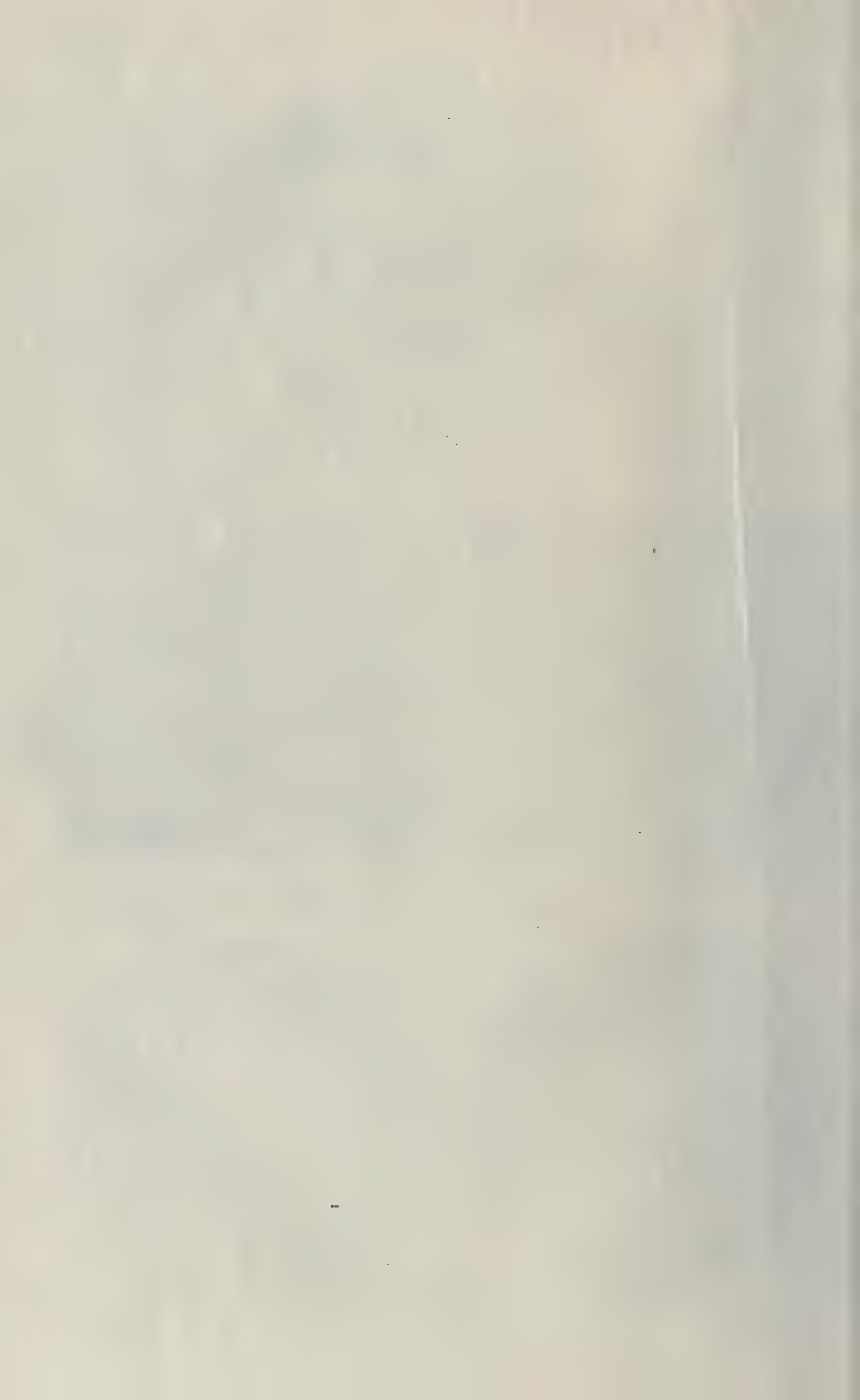


Fig. 5. Reinkultur bei Influenzabazillen. Vergr. 1000fach.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**



sputum auf gewöhnlichem Agar deutliche Kolonien der Influenzabazillen zu erhalten, da die in dem Auswurf enthaltenen kleinen Mengen von Hämoglobin das Auswachsen der Keime ermöglichen. Wird der Auswurf nach Kitasatos Vorschrift vor der Aussaat gründlich gewaschen, so bleibt auf gewöhnlichem Agar das Wachstum aus, und ebensowenig gelingt es, die in der ersten Generation gewachsenen Kolonien auf gewöhnlichem Agar weiter fortzuzüchten. Der Influenzabazillus ist also streng hämoglobinophil und behält diese Eigenschaft auch bei jahrelanger Fortzüchtung unverändert bei.

Als Ausgangsmaterial für die Züchtung des Influenzaerregers wird man wohl in der Regel den Auswurf der Kranken verwenden. Man geht am besten so vor, daß man möglichst aus dem Zentrum der Sputumballen eine kleine Flocke entnimmt und diese in 1—2 ccm steriler Bouillon durch energisches Schütteln gleichmäßig verteilt. Die trübe Emulsion wird dann einerseits auf Blutagar, und andererseits zur Kontrolle auf gewöhnlichen Agar ausgestrichen. Durch die Verdünnung mit der Boullion wird die etwa im Auswurf enthaltene Hämoglobinspur unwirksam gemacht, so daß auf dem gewöhnlichen Agar das Wachstum der Influenzabazillen vollständig ausbleibt. Zugleich werden die meist in enormer Menge vorhandenen Erreger genügend verdünnt, um auf dem Blutagar zu isolierten Kolonien auszuwachsen.

Nach 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank bildet der Influenzabazillus sehr zarte bei schwacher Vergrößerung homogen wie Wassertröpfchen aussehende Kolonien, die auch bei sehr dichter Aussaat nur geringe Neigung zeigen, zu konfluieren. Die Kolonien sind meist so klein, daß sie nur mit der Lupe deutlich erkannt werden können. Doch können isolierte Kolonien am Rande bis zu Stecknadelknopfgröße heranwachsen und zeigen dann eine leichte weißliche Trübung. Im Kondenswasser der Blutagarröhrchen wachsen die Bazillen in Gestalt zarter weißlicher Flocken, die zu Boden sinken. Auch in flüssigen hämoglobinhaltigen Substraten läßt sich der Influenzabazillus kultivieren, am besten in Blutbouillon, die den Boden größerer Erlenmeyerscher Kolben nur $\frac{1}{2}$—1 cm hoch bedecken darf.

Der Influenzabazillus ist streng aerob. Unter Sauerstoffabschluß bleibt das Wachstum völlig aus. In der Tiefe des Impfstiches gedeiht er nur äußerst kümmerlich. Sein Temperaturoptimum liegt bei 37°, die obere Temperaturgrenze liegt bei 43°, die untere etwa bei 25°. Die Haltbarkeit der Reinkulturen ist nicht sehr erheblich. Es ist daher zu raten, spätestens alle 8 Tage die Übertragung auf frischen Blutagar vorzunehmen. Gegen Austrocknen sind die Bazillen sehr empfindlich. Bei 37° zeigten auf Glasflächen ausgestrichene Influenzakulturen schon nach 5—10 Minuten erhebliche Verminderung der Keimzahlen, nach 1—2 Stunden sind sie steril. Bei 22° in dicker Schicht getrocknet tritt die Abtötung nach 8 Stunden ein. Auch im getrockneten Sputum gehen die Influenzabazillen trotz der hydrophilen Eigenschaften des Auswurfes in etwa 24 Stunden zugrunde. Erwärmen auf 60° wirkt in wenigen Minuten abtötend. Bei 50—55° sterben die Bazillen in etwa 20 Minuten und sogar bei 45° in 25 Minuten. Auch gegen Kälte sind sie wenig resistent. Durch Sonnenbestrahlung werden sie in längstens 4 Stunden vernichtet. In sterilem Leitungswasser sterben in reichlicher Menge hinzugesetzte Influenzabazillen in 24—30 Stunden ab. Sehr empfindlich sind sie gegen chemische Desinfektionsmittel. 1%ige Karbolsäure tötet sie in 10 Sekunden, Sublimatlösung 1:2000 beinahe momentan.

Schon R. Pfeiffer fand, daß das Blut bis auf 70°, sogar bis zum Kochen erhitzt werden kann, ohne seine die Entwicklung des Influenza-

bazillus begünstigenden Wirkungen völlig einzubüßen. Unter diesen Umständen lag der Gedanke nahe, daß der Eisengehalt des Hämoglobins für die Kultur des Influenzabazillus eine Rolle spielt. Doch sind bisher alle Versuche, das Hämoglobin durch andere Eisenpräparate zu ersetzen, vergeblich gewesen. Nach Cantani soll auch auf Gallennährboden eine Züchtung des Influenzabazillus möglich sein und zwar um so üppiger, je eisenreicher die betreffende Gallenprobe ist. Auch auf Eigelb-Agar können sich kümmerliche Kolonien bilden. Doch sind derartige Nährböden für die Praxis unbrauchbar. Von hohem Interesse war die Beobachtung Grassbergers, daß in Gemengen von Staphylokokken- und Influenzakolonien auf Blutagar ein ungewöhnlich üppiges sogenanntes Riesenwachstum der Influenzabazillenkolonien beobachtet wird. Solche Riesenkolonien finden sich auch, wenn die Staphylokokken im abgetöteten Zustande der Influenzakultur zugesetzt werden. Cantani vermochte dann festzustellen, daß auch auf hämoglobinfreien Nährböden die Influenzabazillen züchtbar sind, wenn dem Nährboden gewisse Bakterienarten, Gonokokken, Diphtheriebazillen, Staphylokokken, zugesetzt werden, und Luerssen zeigte, daß Zusätze toter Kulturen von Koli, Prodigiosus, Violaceus, Vibrio Metschnikoff zu gewöhnlichem Agar diesen für die Entwicklung der Influenzabazillen geeignet machen. M. Neisser, der viele Generationen hindurch die Influenzabazillen in Symbiose mit Xerosebazillen auf gewöhnlichem Agar kultivierte, ermittelte, daß trotzdem diese Bakterien für sich allein streng hämoglobinophil bleiben und nur auf bluthaltigen Substraten züchtbar waren. Worauf diese begünstigende Wirkung der lebenden und toten Mischbakterien auf die Influenzabazillen beruht, läßt sich zurzeit noch nicht mit Bestimmtheit sagen.

Wie es scheint, ist die Empfänglichkeit für die Influenza außerordentlich weit verbreitet. Dafür spricht der pandemische Charakter der Influenzaepidemien, der besonders beim Beginn eines neuen Seuchenzuges so auffällig hervortritt. Wie ein Lauffeuer pflegt sich dann die Seuche über eine ganze Bevölkerung auszubreiten, nur wenige Individuen verschonend. Besonders schwer verläuft die Influenza bei kleinen Kindern und Greisen, auch Lungenkranke, besonders Phthisiker sind in Epidemiezeiten stark gefährdet.

Die Inkubation der Influenza ist in der Regel sehr kurz und kann bis auf wenige Stunden herabgehen. In der Regel wird mit einer Inkubation von 1—2 Tagen zu rechnen sein.

Meist ist der Beginn der Erkrankung akut. Unter Schüttelfrost treten mehr oder weniger hohes Fieber und charakteristische Störungen des Allgemeinbefindens auf, Abgeschlagenheit, Kopfweh und oft recht heftige Schmerzen in der Rückenmuskulatur. Sehr bald treten auch die katarrhalischen Erscheinungen der ergriffenen Schleimhäute deutlich hervor. Sehr häufig beginnt die Erkrankung als ein Schnupfen, der sich dann mit Konjunktivitis, mit Laryngitis und Bronchitis komplizieren kann. Die entzündeten Schleimhäute sezernieren ein anfangs glasig-schleimiges Sekret, das aber beim weiteren Fortschreiten der Erkrankung eiterig wird und oft in außerordentlich kopiösen Massen eines geballten grün-gelblichen Auswurfes produziert wird. In nicht seltenen Fällen wandert die Influenzainfektion die Bronchien abwärts und ergreift das Lungenparenchym. Es entsteht so die Influenzapneumonie, welche die Hauptgefahr der Influenzaerkrankung darstellt

und das Leben an sich schwächlicher Personen, wie der Kinder und Greise oder an Erkrankungen des Herzens und der Lungen leidender Individuen auf das schwerste bedroht. Die Influenzapneumonie ist von der gewöhnlichen kruppösen Pneumonie schon klinisch scharf abzugrenzen. Das Fieber zeigt einen unregelmäßigen remittierenden Typus und endet in den günstig verlaufenden Fällen nicht kritisch, sondern lytisch. Der Auswurf hat rein eiterigen Charakter und unterscheidet sich so aufs deutlichste von dem zäh rostbraunen Sputum der kruppösen Pneumonie. Bei der Lungenuntersuchung findet man im Beginn einzelne lobulär abgegrenzte Herde, die erst später zu lobär entzündeten Bezirken verschmelzen. Als Komplikationen der Influenzapneumonie sind zu nennen eiterige Pleuritis, Lungenabszesse, Lungengangrän und Übergang in Verkäsung in vorher tuberkulös infizierten Lungenpartien. Als Folgeerscheinungen des Influenzakatarrhs werden ferner beobachtet eiterige Entzündungen des Mittelohres, Meningitis, Endo- und Perikarditis. Auffällig häufig bleiben auch nach überstandener Influenza Störungen der Herztätigkeit zurück, die darauf hindeuten, daß das Influenzagift im Herzmuskel krankhafte Veränderungen hervorruft. In gewissen Fällen von Influenza treten nervöse Störungen in den Vordergrund. Man spricht dann von einer nervösen Form der Influenza, die wohl in der Regel nicht durch eine Lokalisation der Erreger im Zentralnervensystem, sondern durch Toxinwirkungen bedingt sind. Ob, wie vielfach behauptet, eine intestinale Form der Influenza existiert, ist noch nicht einwandfrei festgestellt. Oft genug ist der Influenzaprozeß auch nach Abfall des akuten fieberhaften Stadiums noch nicht beendet. Derartige Patienten pflegen immer noch das charakteristische grüngelbliche Influenzasputum besonders des Morgens zu entleeren. Ihre Rekonvaleszenz tritt oft auffällig langsam ein, auch werden bei derartigen Personen nicht so selten Rezidive des Influenzaprozesses beobachtet. Da in derartigen Sputis die Erreger noch lange Zeit nach der akuten Erkrankung in großen Mengen gefunden werden, kann man direkt von Influenzadauerausscheidern sprechen. Besonders Phthisiker neigen zu einer derartigen dauernden Ansiedelung der Erreger in den tuberkulös veränderten Lungenbezirken. Die Befunde reichlicher Influenzabazillen in dem Auswurf von Menschen, die im Augenblick der Untersuchung keinerlei schwerere krankhafte Störungen zeigen, haben vielfach zu Zweifeln an der ätiologischen Bedeutung dieser Stäbchen Veranlassung gegeben. Sicherlich mit Unrecht. Ebensowenig wie der Befund von Gonokokken in den oft noch jahrelang nach dem Abklingen der Gonorrhoe sezernierten Tripperfäden gegen die ätiologische Bedeutung des Kokkus Neisser etwas beweist, ebensowenig ist es angängig, aus der Persistenz der Influenzabazillen bei scheinbar gesunden Menschen den Schluß zu ziehen, daß diese Mikroorganismen harmlose Saprophyten sind. In Wirklichkeit sind auch derartige Menschen nicht als gesund zu betrachten, da sie immer noch hier und da in den Bronchien durch die Influenzabazillen hervorgerufene Eiterungsprozesse aufweisen, wie man dies bei gelegentlichen Obduktionen feststellen kann.

In Influenzaleichen finden sich pathologische Veränderungen hauptsächlich in den Luftwegen. Die Schleimhäute des Kehlkopfes und der Bronchien sind stark hyperämisch und mit Eiterauflagerungen bedeckt. Schon makroskopisch bietet die Influenzabronchitis in der

Leiche ein sehr charakteristisches Bild, indem auf Schnitten durch das Lungengewebe aus den eröffneten Bronchien zahlreiche gelblichgrüne dicke Eitertropfen hervorquellen. Auf Schnitten durch die Schleimhaut zeigen sich die Epithelien gelockert und stellenweise abgehoben. Die epitheliale Oberfläche ist mit Eiterkörperchen bedeckt, die sich auch in das Epithel selbst infiltrieren. Auf und zwischen den Epithelzellen sieht man außerordentlich zahlreiche Influenzabazillen, teils frei, teils häufchenweise in das Protoplasma der Eiterkörperchen eingelagert. Die Influenzapneumonie erscheint pathologisch-anatomisch unter dem Bilde einer typischen Lobulärpneumonie. Auch in den Fällen, wo größere Lungenbezirke pneumonisch infiltriert sind, erkennt man schon makroskopisch den Aufbau aus kleinen Herdchen, die mit einem Bronchus in Beziehung stehen. Jeder lobuläre Herd zeigt in seinem Zentrum stecknadelkopf- bis höchstens erbsengroße Partien von graugelblicher Färbung des Gewebes, die sich von den umgebenden dunkelroten Infiltrationsbezirken deutlich abheben. Auf Schnitten sind die graugelblichen zentralen Felder mit Eiterzellen vollständig infiltriert, die nicht allein in den Alveolen liegen, sondern auch die Septen vollständig durchsetzen. Es kommt nicht so selten unter diesen Umständen zur Bildung kleinster miliarer Abszesse des Lungengewebes. Die Eiterzellen selbst enthalten ungeheure Massen der Influenzabazillen. Auch zwischen den Eiterzellen finden sich Gruppen der Erreger.

Der Ausgang der Influenzapneumonie ist in den günstig verlaufenden Fällen in der Regel die Resolution; doch tritt eine vollständige Restitutio ad integrum, wie sie bei der kruppösen Lungenentzündung die Regel ist, nicht immer ein. Auffallend häufig beobachtet man bei Leichen, die in späteren Stadien der Influenzapneumonie zur Sektion gelangen, die sogenannte Karnefikation, d. h. eine bindegewebige Umwandlung der Lungeninfiltrate. Nicht so ganz selten ist ferner der Ausgang in Gangrän; in den gangränösen Partien sieht man dann neben den Influenzabazillen Spirochäten und andere Mikroorganismen der Mundhöhle. In vorher tuberkulös infizierten Lungenpartien kann das Influenzainfiltrat des Lungenparenchyms direkt in Verkäsung übergehen. Auch eine Beteiligung der Pleuren wird gelegentlich gefunden. Es handelt sich hierbei in der Regel um eiterige Pleuritiden, die Influenzabazillen in Reinkultur enthalten können.

Von der primären Erkrankung der Schleimhäute des Respirationsapparates können die Influenzabazillen im Organismus sich weiter verbreiten, wahrscheinlich wohl durch Vermittelung der Blutbahn. Dafür spricht, daß bei Influenzasektionen gelegentlich Influenzakolonien aus Ausstrichen innerer Organe erhalten werden können. Doch ist das Auftreten der Influenzabazillen im strömenden Blute nicht, wie Canon ursprünglich annahm, die Regel, sondern eine seltene Ausnahme. Während des Lebens ist das entnommene Blut fast ausnahmslos steril. Die angeblichen mikroskopischen Befunde von Influenzabazillen in gefärbten Blutausstrichen Influenzakranker sind auf die Benutzung mit Bakterien verunreinigter Farbstofflösungen zurückzuführen.

Relativ häufig ist ein Fortschreiten des Influenzabazillus vom Rachen aus auf das Mittelohr (Influenzaotitis). Auch Fälle von Meningitis und Enzephalitis sind beschrieben worden, in denen hämoglobinophile Bakterien vom Typus der Influenzabazillen von verschiedenen Autoren nachgewiesen worden sind. Allerdings hat Cohen an

derartigen, aus dem Gehirn gezüchteten hämoglobinophilen Stämmen eine auffällige Pathogenität für das Kaninchen konstatiert. Während die typischen Influenzabazillen für diese Tierart zwar in hohem Grade toxisch sind, aber infektiöser Eigenschaften fast ganz entbehren, erregen die Cohenschen Stämme septiko-pyämische Prozesse. Ob diese Differenz ausreichend ist, den Cohenschen Bazillus als eine besondere Spezies abzutrennen, ist allerdings zweifelhaft.

Mehrfach sind Influenzabazillen im Exsudat erkrankter Gelenke aufgefunden worden. Ferner finden sich in der Literatur vereinzelte Fälle von Influenzapyelitis, -zystitis, -orchitis und -epidydimitis; auch in Beckenexsudaten, in Gallenblaseneiterungen sind Influenzabazillen in vereinzelten Fällen nachgewiesen worden.

Sehr häufig wurden Influenzabazillen als Mischinfektion bei Masern gefunden, bei denen sie Bronchitis und bronchio-pneumonische Prozesse hervorrufen. Weniger zahlreich finden sich Influenzamischinfektionen bei Scharlach und Diphtherie. Die Befunde hämoglobinophiler Bakterien bei Keuchhusten werden weiterhin noch zu besprechen sein. Eine besondere Bedeutung beansprucht aber die Influenzamischinfektion bei der Lungentuberkulose. Während der großen Influenzaepidemie enthielt das Sputum der Phthisiker außerordentlich häufig Influenzabazillen als Ausdruck einer Influenzabronchitis und -pneumonie. Klinisch verliefen derartige Fälle recht ungünstig. Bis dahin fieberlose Lungentuberkulosen nahmen unter dem Einfluß der Influenzakomplikationen einen akuten hochfieberhaften Verlauf mit massenhaftem eiterigen Auswurf. Nach dem Abklingen der Epidemie ließen sich immer noch gerade bei Phthisikern relativ häufig Influenzabazillen im Auswurf nachweisen, ohne daß man nunmehr diese Befunde auf einen besonders schweren klinischen Verlauf hindeuteten. Es beweist das nur, daß die betreffenden Individuen eine gewisse Immunität gegen die Erreger erworben haben und Dauerausscheider geworden sind, wie dies ja bei einer ganzen Reihe von Krankheiten in ähnlicher Weise sich konstatieren läßt.

Die ätiologische Bedeutung der Pfeifferschen Bazillen für die Influenza stützt sich auf die regelmäßigen Befunde dieser Mikroorganismen bei typischen Influenzaerkrankungen während des Herrschens einer echten Influenzaepidemie. Alle Autoren, welche im Anfang der 90er Jahre des vorigen Jahrhunderts über Influenza gearbeitet haben, bestätigen die Pfeifferschen Angaben im vollen Umfange. Zweifel an der ätiologischen Bedeutung des Pfeifferschen Bazillus traten erst auf mit dem Nachlaß der Influenzapandemie und wurden besonders genährt durch die Tatsache, daß einerseits influenzaähnliche Erkrankungen existieren, bei denen der Nachweis der Influenzabazillen nicht gelingt, und daß zweitens Influenzabazillen nicht so ganz selten bei gesunden oder an anderen Krankheiten leidenden Personen als zufällige Befunde konstatiert werden konnten. Es ist aber zu berücksichtigen, daß dem klinischen Bilde der Influenza keineswegs eine ätiologische Einheit entspricht. Ebenso wie neben der asiatischen Cholera eine Cholera nostras existiert, wie neben Typhus diesem ähnliche und ätiologisch doch differente Paratyphuserkrankungen vorkommen, ebenso müssen wir uns mit dem Gedanken vertraut machen, daß neben der echten Influenza ansteckende katarrhalische Erkrankungen der Luftwege existieren, die nicht durch den Pfeifferschen Bazillus

hervorgerufen werden und deshalb besser als Fälle einheimischer Grippe zu bezeichnen sind. Derartige Katarrhe werden durch den Diplococcus lanceolatus oder auch den Micrococcus catarrhalis erzeugt, können aber Krankheitsbilder darbieten, welche mit der echten Influenza eine große Ähnlichkeiten besitzen. Der zweite Einwand, die Befunde der Influenzabazillen bei gesunden und anderweitig erkrankten Personen, erscheint bedeutungslos auf Grund der neueren epidemiologischen Forschungen, welche bei den verschiedensten Infektionskrankheiten Typhus, Ruhr, Diphtheritis, ganz ähnliche Verhältnisse aufgedeckt haben. Sehr instruktiv sind die Feststellungen Schellers, der möglichst zahlreiche gesunde und kranke Personen während des Herrschens einer Influenzaepidemie und nach deren Abklingen auf das Vorhandensein der Pfeifferschen Bazillen untersucht hat.

Tabelle,

Influenzabazillenbefunde, die gelegentlich einer Influenzaepidemie im Winter 1906/07, im Winter 1907/08, sowie nach Erlöschen der Epidemie im Sommer 1908 sowie Winter 1908/09 erhoben worden sind.

I. Winter 1906/07. (Höhe der Epidemie.)

56	Sputa mit klinischer Influenzadiagnose	zeigten	50mal I.B., d. i. 80 %, darunter 26mal I.B.-Reinkultur, 20mal I.B. + Diplococc. lanceol. + Micrococcus catarrhalis, 4mal I.B. + Streptokokken + Diplococc. lanceol.
8	Sputa von Influenzakranken, bei denen fälschlich Tuberkulose diagnostiziert war,	„	8mal I.B.-Reinkultur, keine Tb.
4	Lungen (Influenzapneumonie)	„	4mal I.B.-Reinkultur
29	Tuberkulosesputa	„	10mal I.B. (ca. 33 %), Bazillenträger
109	nicht Influenzakranke (Rachenmandelausstriche)		25mal I.B. (ca. 24 % Bazillenträger)
	darunter 20 anamnestisch früher Influenza	„	15mal I.B. (ca. 75 %)
	und 89 „ keine „	„	10mal I.B. (ca. 11 %)

II. Winter 1907/08. (Epidemie weniger verbreitet.)

20	Sputa mit klinischer Diagnose Influenza	zeigten	4mal I.B.-Reinkultur (20 %)
2	Sputa von Influenzakranken, bei denen fälschlich Tuberkulose diagnostiziert war,	„	2mal I.B.-Reinkultur
105	Tuberkulosesputa	„	10mal I.B. (ca. 10 % Bazillenträger)
113	Rachenmandelausstriche bei nicht Influenzakranken	„	15mal I.B. (ca. 13 % Bazillenträger)
	davon 15 Influenza anamnestisch gehabt,	„	7mal I.B. (ca. 50 %)
	und 98 anamnestisch keine Influenza,	„	8mal I.B. (ca. 8 %)

III. Sommer 1908. (Influenza bereits erloschen.)

10	Grippensputa	zeigten	0mal I.B., 10mal Pneumokokken
90	Tuberkulosesputa	„	3mal I.B. (3,3 % Bazillenträger)
65	Rachenmandelausstriche bei nicht Influenzakranken	„	1mal I.B. (ca. 1½ %)

IV. Winter 1908/09.

24	Grippesputa	zeigten	0mal I.B., 24mal Pneumokokken
90	Tuberkulosesputa	„	0mal I.B.
95	Rachenmandelausstriche bei nicht Influenzakranken	„	0mal I.B.

Aus vorstehender Tabelle ergibt sich, daß die Influenzabazillen an die Influenzaepidemie gebunden sind, und in epidemiefreien Zeiten mehr und mehr zurücktreten, um schließlich ganz zu verschwinden, ein Verhalten, das nur durch ihre ätiologische Bedeutung für die Epidemie erklärt werden kann.

Absichtliche Infektionen beim Menschen mit Reinkulturen von Influenzabazillen sind bisher nicht bekannt geworden, dagegen sind durch unvorsichtiges Umgehen mit Reinkulturen zu Zeiten, wo echte Influenzafälle, von denen die Ansteckung hätte ausgehen können, nicht existierten, klinisch und bakteriologisch wohl konstatierte Influenzainfektionen entstanden. Vgl. beispielsweise den von Kretz berichteten, ihn selbst betreffenden Fall.

Leider ist der Tierversuch für die Feststellung der ätiologischen Bedeutung des Influenzabazillus nur sehr bedingt verwendbar. Die meisten Tierarten lassen sich weder durch Sputum der Influenzakranken noch durch Reinkulturen der Pfeifferschen Bazillen infizieren; nur Affen zeigten eine gewisse Empfänglichkeit. So erkrankte ein Affe, dem Pfeiffer eine Öse einer frischen Reinkultur unter Vermeidung jeder Schleimhautverletzung in die Nase einführte, mit noch am selben Abend einsetzendem Fieber, das 4—5 Tage andauerte und dessen höchste Temperatur mit 39.9° am Abend des 3. Krankheitstages erreicht wurde. Drei andere Affen, denen je 0.5 ccm einer Influenzabazillenaufschwemmung direkt in die Lungen injiziert wurde, reagierten gleichfalls mit 20—30 Stunden später einsetzendem und 3—5 Tage dauerndem Fieber von remittierendem Typus. Ein Affe, dem drei Influenzakulturen in je 1 ccm Bouillon aufgeschwemmt intratracheal injiziert wurden, starb 28 Stunden nach der Injektion unter den Symptomen tiefster Prostration, wahrscheinlich mehr infolge der Giftwirkung der Bazillen, als einer Infektion.

Eine deutliche Vermehrung der einverleibten Influenzabazillen findet im Peritoneum von Meerschweinchen, Kaninchen und Mäusen statt. Bei entsprechenden Dosen der Bazillen sterben die Tiere an Peritonitis, mit blutig-serösem Exsudat und Auflagerung vereinzelter Eiterflocken. Dazu kann sich Pleuritis und Perikarditis mit blutigserösem Exsudat gesellen, die Organe stark mit Blut gefüllt, Nierenkapsel hyperämisch mit Hämorrhagien. In den Exsudaten finden sich zahlreiche Influenzabazillen, die gelegentlich auch in das Blut der Tiere übergehen. Nach Perez können Gelenkeiterungen erzeugt werden durch Injektion von Influenzabazillen in die Gelenke. Werden die Influenzabazillen in das Blut gespritzt und dann Gelenke oder Knochen traumatisch geschädigt, so entstehen ebenfalls Gelenkeiterungen und Influenzaosteomyelitis, auch Hirnabszesse und Hirnhautentzündungen sowie Endokarditis vermochte Perez durch Influenzabazillen hervorzurufen.

Die Influenzabazillen zeigen eine stark ausgesprochene Giftwirkung, die wohl wesentlich durch endotoxische Substanzen bedingt ist. Kaninchen, denen lebende oder tote Influenzabazillen in der Menge von 1—2 Agarkulturen intravenös injiziert werden, bekommen 1—2 Stunden später häufig Dyspnoe, sowie eine auffallende Muskelschwäche. Bei tödlicher Vergiftung traten subnormale Temperaturen auf. Sektionsbefund wesentlich negativ. Besonders intensiv ist die Giftwirkung, wenn die Injektion intrazerebral erfolgt (Cantani).

Die Disposition für die Influenza ist ganz enorm verbreitet. Nur wenige Individuen scheinen sich einer natürlichen Unempfänglichkeit gegen das Virus zu erfreuen. Das Überstehen der Erkrankung erzeugt einen gewissen Grad von spezifischer Immunität, doch kann diese letztere keineswegs sehr hochgradig sein und auch nicht von langer Dauer, da, wie häufig festgestellt werden konnte, Personen mehrfach an typischer Influenza erkranken können in gar nicht einmal allzu weit auseinanderliegenden Intervallen. Auch echte Rezidive kommen häufig genug vor. Das allmähliche Abklingen der großen Influenzaepidemien kann wohl kaum anders erklärt werden als durch eine langsam sich ausbildende Immunisierung der von der Influenza heimgesuchten Völker. Jedenfalls erlischt der so entstandene Schutz im Laufe der Zeit vollständig, so daß bei einer Neueinschleppung der Influenza die volle Empfänglichkeit der großen Volksmassen, welche die Ursache der pandemischen Verbreitung ist, in unvermindertem Maße wieder eingetreten sein muß. Eine künstliche Immunisierung bei Tieren wurde zuerst von Delius und Kolle versucht; sie behandelten Meerschweinchen längere Zeit mit steigenden Dosen lebender Bazillen und erreichten schließlich einen gewissen Schutz gegen die mehrfache Dosis letalis der lebenden durch Tierpassagen virulent gewordenen Pfeifferschen Bazillen. Sie vermochten aber nicht im Serum der vorbehandelten Tiere spezifische Immunstoffe nachzuweisen. Auch andere Autoren kamen zu ähnlichen, wenig befriedigenden Resultaten. Eine Hauptschwierigkeit der aktiven Immunisierung besteht darin, daß die Bazillen, wie schon erwähnt, in hohem Grade endotoxisch wirken, und daß daher die Mehrzahl der Tiere vorzeitig an den Folgen der Vorbehandlung zugrunde gehen. Auch von größeren Tieren, Hunden und Ziegen, konnte bisher ein deutlich antiinfektiös wirksames spezifisches Influenzaserum nicht erhalten werden. Etwas besser gelang die Erzeugung spezifisch agglutinierender Sera, wie zuerst Cantani gezeigt hat. Das wirksamste Meerschweinchenserum Cantanis erreichte einen Agglutinationstiter von 1:300, während das normale Meerschweinchenserum nur im Verhältnis 1:20 agglutinierte. Odairas höchstes Kaninchen-Immunserum hatte einen Titer von 1:320. Sehr erschwert werden die spezifischen Agglutinationen durch die Eigentümlichkeit der Influenzabazillen, außerordentlich leicht spontan auszuflocken. Die Verwendung hypotonischer 0,4—0,2%iger Kochsalzlösungen und formalinisierter Kulturen, die nach Scheller keine Spontanagglutination zeigen, sind hier von Vorteil. Eine serodiagnostische Krankheitsdiagnose nach Art der Vidalschen Reaktion scheint bei Influenza nur ausnahmsweise möglich, da Vagedes nur in etwa einem Drittel der von ihm daraufhin untersuchten Influenzafälle eine deutliche spezifische Erhöhung der Agglutination beobachtete. Für die Differentialdiagnose der Influenzabazillen von verwandten hämoglobinophilen Arten dürfte neben der Agglutination auch das spezifische Komplementbindungsverfahren in Betracht kommen.

Die Verbreitung der Influenza erfolgt ausschließlich von Mensch zu Mensch durch die bazillenhaltigen Sekrete der Luftwege. Da die Influenzabazillen beim Eintrocknen sehr rasch zugrunde gehen, so ist die Flüggesche Tröpfcheninfektion als hauptsächlichste Quelle der Ansteckung anzusehen. Eine Verbreitung der Krankheitskeime durch das Wasser, durch Nahrungsmittel, erscheint ausgeschlossen, ebenso

wie eine Persistenz oder gar Wucherung der so überaus empfindlichen Mikroorganismen in der Außenwelt. Inwieweit Bazillenträger bei der Ausstreuung der Influenza beteiligt sind, ist noch nicht näher untersucht. Am gefährlichsten sind sicherlich frisch erkrankte Personen, die an häufigem Husten und Niesen leiden und das anfangs sehr dünnflüssige und bazillenreiche Sekret der oberen Luftwege in großer Menge und in feinster Verteilung versprühen. Ältere Influenzafälle, die nur noch dick-eiterigen zur Tröpfchenbildung wenig sich eignenden Auswurf entleeren, werden nur bei direktem Kontakt die Ansteckung übertragen, aber kaum noch per Distanz.

Für die hier dargestellte Auffassung spricht, daß auch bei sehr heftigen und allgemeinen Influenzaausbrüchen geschlossene Anstalten, die mit der Außenwelt nur sehr spärliche Beziehungen haben, in auffälliger Weise verschont zu bleiben pflegen.

Noch ganz unaufgeklärt ist die Frage, wo denn der Ausgangspunkt für die in größeren Intervallen auftretenden Influenzapandemien sich befindet. Vieles deutet darauf hin, daß die Seuche aus Innerasien stammt, aber wie und unter welchen Bedingungen dort der Infektionsstoff sich von einer Pandemie zu anderen erhält, bedarf noch weiterer Untersuchungen. Es wäre möglich, daß chronische Influenzafälle oder Dauerausscheider hierbei eine Rolle spielen.

Auffällig ist die besondere Beziehung der Influenzaepidemie zum Winter und Spätwinter, während im Sommer mit großer Regelmäßigkeit eine Abnahme, ja sogar ein Verschwinden der Influenza festzustellen ist. Ruhemann will einen direkten Zusammenhang mit der Sonnenscheindauer konstruieren. Wahrscheinlicher ist, daß die ungünstigen Witterungsverhältnisse der Wintermonate durch Erkältungen aller Art eine Disposition für die Influenza schaffen. Auch das dichtere Zusammendrängen der Menschen in den Häusern dürfte die Ausbreitung der Seuche begünstigen.

Eine Bekämpfung der Influenza trifft bei ihrem pandemischen Charakter und ihrer enormen Ansteckungsfähigkeit sowie bei der Kürze der Inkubation auf große Schwierigkeiten. Isolierungsmaßregeln der Kranken dürften praktisch undurchführbar sein und kaum viel Erfolg versprechen. Ebenso wenig ist von Schutzimpfungen nach unseren bisherigen Kenntnissen zu erwarten. Dagegen erscheint eine individuelle Prophylaxe bei Personen, die durch ihr hohes Alter oder auch durch Lungentuberkulose besonders gefährdet sind, nicht ganz aussichtslos. Man würde solchen Individuen empfehlen müssen, möglichst den Verkehr zu beschränken und vor allen Dingen größere Menschenanhäufungen zu vermeiden. In geschlossenen Anstalten aller Art, Gefängnissen, Kinderbewahrhäusern, Klöstern usw., dürfte die Einschleppung durch ähnliche Vorsichtsmaßregeln erschwert oder verhindert werden können. Gesetzliche Maßnahmen irgendwelcher Art bestehen bisher der Influenza gegenüber noch nicht.

Keuchhusten.

In dem Auswurf der keuchhustenkranken Kinder wurden von zahlreichen Autoren sehr feine gramnegative, den Influenzabazillen außerordentlich ähnliche Bazillen gesehen. Zu Kulturen gelangten zuerst Jochmann und Krause, welche die auf Blutagar gezüchteten

Bazillen als von der Influenza verschieden betrachteten und mit dem Namen des Bazillus Pertussis Eppendorf belegten. 1906 züchteten Bordet und Gengou aus dem Sputum Keuchhustenkranker eine wohl charakterisierte Bakterienart, die morphologisch und biologisch von Influenzabazillus sich in wesentlichen Punkten unterscheidet, und die von den genannten Autoren als die eigentliche Ursache des Keuchhustens betrachtet wurde. Eine ganze Reihe neuerer Untersuchungen haben die Angaben Bordets und Gengous bestätigt, so daß die ätiologische Bedeutung der erwähnten Stäbchen für den Pertussis als gut begründet erscheint. Die Frage ist nur, ob der Keuchhusten eine ätiologische Einheit darstellt, oder nur einen klinischen Symptomenkomplex, der möglicherweise außer durch die Bordet-Gengouschen Stäbchen auch durch andere Mikroorganismen hervorgerufen werden kann.

Die Bordet-Gengouschen Bazillen „Le microbe de la coqueluche" finden sich im Stadium catarrhale des Keuchhustens in sehr großen Mengen fast rein im Auswurf, während sie in den späteren Stadien spärlicher werden und schließlich durch andere sekundäre Mikroorganismen völlig verdrängt werden. Unter den letzteren finden sich sehr häufig den Influenzabazillen außerordentlich ähnliche Bazillen, die aber keineswegs regelmäßig auftreten und von Bordet u. Gengou für gewisse Komplikationen des Keuchhustenprozesses (Bronchopneumonie) verantwortlich gemacht werden. Sie dürften mit dem Bazillus Eppendorf identisch sein.

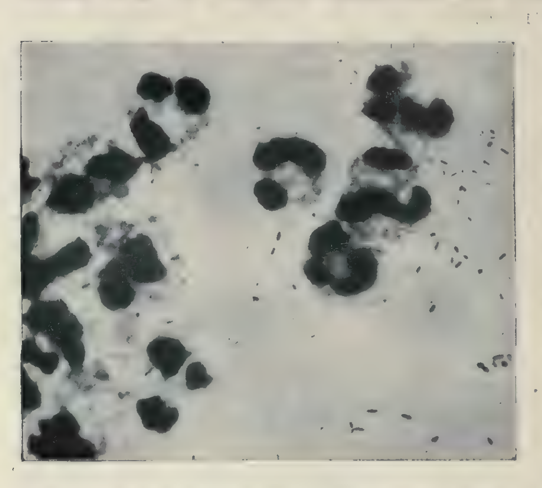


Fig. 1. Bordetsche Stäbchen in Keuchhustensputum. Vergr. 1000fach.

Die Keuchhustenbazillen sind ziemlich kleine ovoide Stäbchen, nur wenig größer und plumper als die Influenzabazillen. Im Beginn der Erkrankung werden sie meist frei, später häufig im Protoplasma der Eiterzellen gefunden. Sie nehmen den Farbstoff schwer an und zeigen häufig Polfärbung. Der Bazillus ist gramnegativ, unbeweglich und bildet keine Sporen. In Kulturen sieht man neben der typischen Form des Bazillus gelegentlich ausgesprochene Scheinfädenbildung.

Für die Züchtung empfehlen Bordet und Gengou einen besonderen Nährboden, der durch eine Mischung von Glyzerin-Kartoffelextrakt mit Agar und defibriniertem Kaninchenblut hergestellt wird. Nach C. Fränkel ist auch eine Mischung von gewöhnlichem Nähragar mit Menschenblut geeignet. Die ersten Kulturen auf diesen Nährsubstraten gehen sehr langsam und kümmerlich an. Bei weiterer Übertragung wird das Wachstum immer üppiger und rascher. Schließlich gelingt es, und das ist ein wesentlicher Unterschied zwischen den Bordet-Gengouschen Bazillen und den Influenzabazillen, sie auf blutfreiem, gewöhnlichem Agar zu üppigem Wachstum zu bringen. Von sonstigen

Unterschieden ist zu erwähnen, daß die Kolonien der Bordetschen Stäbchen dicker und weißlicher aussehen gegenüber den stets sehr zarten tautröpfchenähnlichen Influenzakolonien. Der Keuchhustenbazillus hämolysiert, wenn auch in beschränktem Umfange, den Blutagar, während die Influenzabazillen niemals Hämolyse erzeugen. Der Keuchhustenbazillus ist streng aerob und in seinen Kulturen viel länger haltbar wie beispielsweise der Bacillus influenzae.

Klimenko gelanges, durch Reinkulturen bei Hunden und Affen typischen Keuchhusten zu erzeugen, was durch C. Fränkel und Inaba bestätigt wurde.

Die Keuchhustenbazillen enthalten ein sehr wirksames Endotoxin, welches lokal sehr starke entzündliche Wirkungen ausübt. So starben Meerschweinchen, wenn ihnen 2 mg lebender oder auch vorsichtig abgetöteter Keuchhustenbakterien intraperitoneal injiziert wurden, mit starker Hyperämie der Därme und der Organe, Fettdegeneration der Leber, zahlreichen Petechien und pleuritischen und perikarditischen Ergüssen. Den krampfhaften Husten erklären Bordet und Gengou demgemäß durch die sehr starke reizende Wirkung des Endotoxins auf die Bronchialschleimhaut.

Aus der menschlichen Pathologie ist bekannt, daß der Keuchhusten eine langdauernde Immunität hinterläßt. Durch Immunisierung von Pferden (Bordet und Gengou) und Kaninchen (Odaira), lassen sich spezifisch agglutinierende Sera gewinnen. Während die Keuchhustenstämme, wenn auch nicht im gleichen Grade gut ausgeflockt werden, tritt eine Agglutination der Influenzabazillen nicht ein. Das Blut der Pertussis-Rekonvaleszenten zeigt häufig einen wenn auch schwachen Gehalt spezifischer Keuchhustenagglutinine, doch ist eine Serodiagnose des Pertussis nicht in allen Fällen durchführbar.

Sehr merkwürdig ist die von Bordet beobachtete Tatsache, daß die auf Blutagar fortgezüchteten Keuchhustenbazillen von den auf gewöhnlichem Agar gewachsenen Kulturen deutlich immunisatorisch sich unterscheiden. Agglutinierende Sera, welche mit Blutkulturen hergestellt sind, flocken nicht die Agarkulturen aus und umgekehrt; werden Agarkulturen auf Blutagar übertragen, dann gewinnen sie das ursprüngliche immunisatorische Verhalten wieder zurück.

Der Keuchhusten tritt in der Regel in Form mehr oder weniger ausgedehnter Epidemien auf. Er befällt hauptsächlich die Kinder in den ersten Lebensjahren. Die Ansteckung kommt wohl ausschließlich ganz ähnlich wie bei Influenza durch direkte Verbreitung des Kontagiums von Mensch zu Mensch zustande, wobei auch die Tröpfcheninfektion eine bedeutsame Rolle zu spielen scheint. Die geringe Widerstandsfähigkeit der Bordetschen Bazillen gegen Eintrocknen macht es unwahrscheinlich, daß auch trockener staubförmig verriebener Auswurf die Ansteckung vermitteln kann.

Gesetzliche Maßnahmen gegen den Keuchhusten bestehen nicht. Empfehlenswert ist es, keuchhustenkranke Kinder möglichst von dem Schulbesuch fernzuhalten und auch in der Familie zu isolieren. Von einer aktiven oder passiven Immunisierung sowie von serotherapeutischen Maßnahmen ist zurzeit noch nichts zu berichten.

Andere zur Gruppe der hämoglobinophilen Bakterien gehörige Bazillenarten.

I. Pseudoinfluenza.

Von R. Pfeiffer wurden aus Kinder-Bronchopneumonien, die mikro- und makroskopisch ganz das Bild der Influenzapneumonie zeigten, streng hämoglobinophile Bakterien gezüchtet, die erheblich größer waren, wie die Influenzabazillen und eine auffällige Neigung zur Bildung langer Scheinfäden aufwiesen. Auf Grund dieser morphologisch ziemlich konstanten Differenzen hat R. Pfeiffer seiner Zeit diese Bakterien als von der Influenza verschieden betrachtet und mit dem Namen der Pseudoinfluenzabazillen belegt. Wahrscheinlich sind diese Bazillen doch als der echten Influenza zugehörig zu betrachten, da, wie früher erwähnt, ähnliche morphologische Abweichungen auch bei typisch wachsenden Influenzabazillen auf einem nicht ganz zusagenden Nährboden beobachtet werden können.

II. Der Bacillus meningitidis cerebrospinalis septicaemicae (Cohen).

Dieser schon vorher kurz erwähnte Bazillus wurde 1909 in dem Bordetschen Institute aus drei Fällen septikämischer Meningitis gezüchtet. Er ist streng hämoglobinophil, morphologisch und kulturell von dem Influenzabazillus nicht zu unterscheiden, hat aber eine ganz ausgesprochene Tierpathogenität für das Kaninchen, während die typischen Influenzabazillen im Körper dieser Tiere kaum eine Vermehrung erfahren, sondern wesentlich toxisch wirken. Cohen zeigte, daß nach Injektion seiner Bazillen in die Blutbahn die Kaninchen schnell zugrunde gingen mit ziemlich zahlreichen schon mikroskopisch nachweisbaren Bazillen im Herzblut. Durch subkutane Einspritzung ließen sich bei Kaninchen mehr chronische Erkrankungen erzielen, die nach 8—14 Tagen zum Tode führten. Bei der Sektion fanden sich an der Injektionsstelle ein schleimig-eiteriges Infiltrat, eiterig-fibrinöse Pleuritis, Perikarditis und Bronchopneumonie. Bemerkenswert ist, daß ähnliche Krankheitsbilder sich auch durch Einträufeln der Bazillen auf die unverletzte Nasenschleimhaut erzielen lassen. Cohen konnte bei Kaninchen durch vorsichtig geleitete Immunisierung eine erhebliche aktive Immunität erzeugen; das Serum der immunen Tiere zeigte deutliche prophylaktische und sogar kurative Wirkungen.

Die Virulenz der frisch aus dem menschlichen Körper gezüchteten Kulturen geht bei längerer Fortzüchtung auf Blutagar verloren.

Es muß als unentschieden betrachtet werden, ob die Cohenschen Bazillen als eine besondere Art zu betrachten sind, oder als eine virulente Abart des Influenzabazillus.

III. Bacillus haemoglobinophilus Canis (Friedberger).

In dem eiterigen Sekret bei dem häufig vorkommenden Präputialkatarrh der männlichen Hunde fand R. Pfeiffer einen winzig kleinen, dem Influenzabazillus außerordentlich ähnlichen Bazillus, der von E. Friedberger kultiviert und genauer studiert wurde. Seine morphologischen und biologischen Eigenschaften stimmen mit dem Influenza-

bazillus sehr nahe überein. Differentialdiagnostisch verwertbar ist, daß der Hundebazillus den Blutfarbstoff entfärbt, und daß er auf Ferratinagar züchtbar ist. Immunisatorisch ist er bisher von dem Influenzabazillus nicht sicher zu unterscheiden (Odaira).

IV. Bacillus septicaemiae anserum exsudativae.

Dieser Bazillus wurde als Erreger einer Gänseepizootie von P. Frosch und Bierbaum sowie von Loeffler gefunden. Bei den sezierten Gänsen zeigte sich die Oberfläche der Leber mit gelblich weißem fibrinösem Belag bedeckt, Darmschleimhaut stellenweise geschwollen und gerötet mit kleinen Blutungen, Herzbeutel mit grauweißen sulzigen Auflagen bedeckt, auf dem Epikard dünne fibrinöse Belege, in den Lungen stellenweise gelbliche fibrinös-eiterige Pfröpfe sichtbar, im Herzblut in mäßiger Anzahl kleine schlanke Diplostäbchen. Ihre Züchtung gelang anfangs nur auf Blutagar, nach längerer Fortzüchtung zeigten sich auch auf gewöhnlichem Agar üppige Kulturen. Mit den Reinkulturen gelang es, Gänse durch intramuskuläre Impfung tödlich zu infizieren. Ob die hier erwähnten Bakterien trotz sehr erheblicher morphologischer und biologischer Ähnlichkeit mit den Influenzabazillen der Gruppe der hämoglobinophilen Arten zuzurechnen sind, ist zweifelhaft, da sie schließlich, wie erwähnt, auch ohne Blutzusatz zu üppigem Wachstum gebracht werden konnten.

Die Bazillen der Friedländer-Gruppe

(Bac. pneumoniae, Ozaenabazillen, Rhinosklerombazillen, Bac. lactis aerogenes, Bac. mucos. capsul. Pfeiffer usw.).

Von

Professor Dr. **M. Neisser,**
Frankfurt a. M.

Mit 2 Figuren im Text.

Eine Reihe von Bakterien, die auch sonst gemeinsame morphologische und kulturelle Merkmale haben, zeichnet sich durch eine besonders stark ausgeprägte Schleimbildung aus. Als Prototyp dieser Kapselbazillen oder Schleimbildner gilt der Friedländersche Pneumoniebazillus, nach dem auch die Gruppe gewöhnlich benannt wird. Auch die Bezeichnung als Gruppe des Bac. mucos. capsulat. ist gebräuchlich.

Das Aussehen der Schleimbildner wechselt sehr, je nachdem man sie in der Kultur oder in pathologischen Exudaten beobachtet. Im Sputum, Eiter und im Blut aus Versuchstieren erschienen die Bazillen häufig als Kokkobazillen, also als längliche Körnchen, häufig zu zweit, aber auch zu dritt angeordnet (s. Fig. 1). Auch kurze Ketten kommen vor. In Präparaten aus der Kultur ist die Stäbchenform viel deutlicher, der Bazillus zeigt sich dann als ein ziemlich plumpes Stäbchen mit abgerundeten Ecken. Die sogenannte Kapsel ist am deutlichsten in den Präparaten aus Blut, Sputum und Eiter usw., aber auch in Kulturpräparaten sichtbar. Am besten soll sich hierzu die Züchtung in Milch, und zwar bei 25° eignen. Die Darstellung der Kapsel ist mit Hilfe der von Gins angegebenen Modifikation des Tuscheverfahrens (Zentralbl. für Bakt. 1909, 1. Abt., Bd. LII) möglich; es wird dabei etwas Material in einen Tropfen der halb mit Wasser verdünnten Grüblerschen

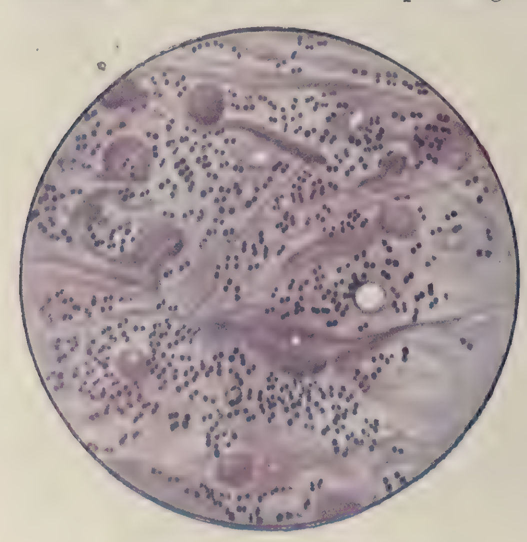


Fig. 1. Bacillus pneumoniae Friedländer.

Tusche gebracht und auf einem sauberen Objektträger nach Art der Blutpräparate ausgestrichen. Auch Nachfärbungen solcher Tuschepräparate sind nach Gins und Rulison möglich. Zur färberischen Darstellung der Kapsel sind viele Methoden angegeben. Am einfachsten ist wohl die starke Vorfärbung mit Karbolfuchsin, kurze Entfärbung mit 1%iger Essigsäure und Nachfärbung mit Löffler-Blau. Auch die Bürgerssche (Ausstrich im Serum) oder die Weidenreichsche Methode (Osmiumfixierung) sind empfehlenswert. Der größte Teil der sogenannten Kapsel dieser Bazillenart scheint Exkretstoff der Bakterien zu sein. Außer diesen reichlich vorhandenen Teilen läßt sich noch eine besondere, zum Mikroben direkt gehörige eigentliche Kapsel unterscheiden (Fig. 2).

Die Bazillen dieser Gruppe sind leicht färbbar, nach Gram nicht zu färben. Sie sind unbeweglich und bilden keine Sporen. Auf den gewöhnlichen Nährböden sind sie leicht und bei den gebräuchlichen Temperaturen zu züchten. Sie wachsen auf den meisten Nährböden mit Bildung einer auffallenden Schleimmasse. Gelatine oder Löffler-Serum wird nicht verflüssigt. Indol gar nicht oder nur gering produziert. Wir selbst fanden mit der Methode von Erlich-Böhme, bei einem Rhinoskleromstamme deutliche, wenn auch schwache Indolbildung. Die schleimbildende Eigenschaft dieser Bazillen zeigt sich gut auf Schrägagar, auf Agarausstrichplatten, auf Endoagar, auf Löffler-Serum und im Gelatinestich, wo häufig ein porzellanweißer, glasig-schleimiger Knopf („Nagelknopf") auf der Oberfläche entsteht. Die Kolonien erscheinen auf Agar- oder Löffler-Serum usw. als grauweißliche, glatte, glänzende Schleimtropfen. Erwähnenswert ist noch die in alten Gelatinestichen auftretende Bräunung der Gelatine.

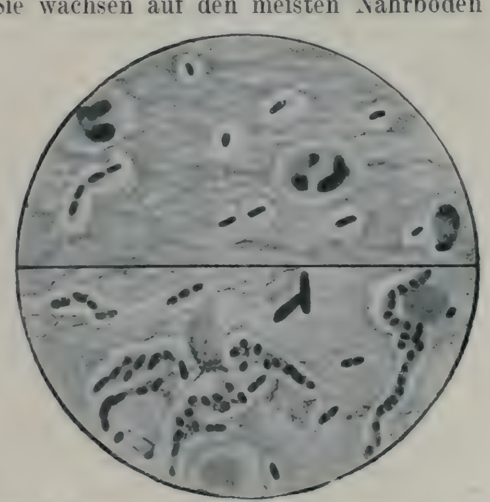


Fig. 2. Friedländersche Pneumobazillen (von einer Dakryokonjunktivitis). Nach Axenfeld.

Das Vergärungsvermögen der ganzen Gruppe ist kein starkes und bei den für die menschliche Pathologie in Betracht kommenden Arten ein recht geringes. Dadurch ist eine Differenzierung der einzelnen Stämme mittels der hohen Zuckerschichten nicht gut möglich, zumal sich augenscheinlich einzelne Stämme derselben Untergruppe nicht immer gleich verhalten. Ähnliches wie von der Zuckervergärung gilt für die Säuerung in zuckerhaltigen Bouillons bzw. in Lackmusmolke. Entsprechend der Säurebildung findet Gerinnen der Milch bei einigen Stämmen statt, während sie bei dem typischen Vertreter der Gruppe ausbleibt.

In der Resistenz gegen physikalische Einwirkungen sind die Schleimbildner nicht prinzipiell verschieden von anderen vegetativen Formen, nur gegen Austrocknung scheinen sie in ihrer Schleimhülle

einen starken Schutz zu besitzen; auch gegen chemische Einwirkungen sind sie durch ihre Hülle ziemlich widerstandsfähig. Einzelne Arten dieser Gruppe zeigen eine nicht erhebliche Virulenz, die sich durch subkutane oder intraperitoneale Einverleibung nicht zu geringer Kulturmengen an der Maus, dem Meerschweinchen und auch am Kaninchen demonstieren läßt. Allerdings scheint die Virulenz durch Kulturpassage schnell abzunehmen. Die meisten Friedländer-Stämme zeigen sich, frisch herausgezüchtet, recht erheblich virulent und töten Mäuse innerhalb 24—48 Stunden; die Bazillen sind im Kadaver überall zu finden, zumal in der geschwollenen Milz, in der sie mit schöner Kapselbildung zu finden sind. Mit abgetöteten Kapselbazillen lassen sich sterile Eiterungen und Fieber erzeugen. Schließlich läßt sich die experimentelle Milzbrandinfektion durch gleichzeitige Verabreichung von Kapselbazillen hintanhalten.

Das Studium der Immunitätsreaktionen bei dieser Gruppe stößt infolge der Schleimhüllen auf Schwierigkeiten. Indessen lassen sich Agglutinine hervorrufen; allerdings bedarf es nach Porges meist einer besonderen Präparierung der Kultur (Erwärmung bei Verwendung dünner Säure), wenn deutliche Agglutinationen eintreten sollen. Auf diese Weise lassen sich manche Stämme, z. B. Friedländer-Bazillen und Rhinosklerombazillen, voneinander abgrenzen. Auch die Pfaundlerschen Fadenreaktionen, die beim Wachstum der betreffenden Bakterien in einem Tropfen des spezifischen Serums beobachtet wird, lassen sich mit Kapselbazillen anstellen. Außerdem ist von Schmidt (Wiener klin. Wochenschr. 1903) eine besondere Reaktion beschrieben worden, welche bei Einwirkung spezifischer Sera auf Kapselbazillen zu beobachten ist (Auftreten von Klümpchen glänzender Körnchen).

Die Komplementbindung ist besonders von Ballner und Raibmeyer (Münch. med. Woch. 1907, Arch. f. Hyg. 1907, Bd. LXIV) studiert worden. Auch mit dieser Reaktion sind manche Differenzierungen möglich. Es scheinen aber auch Differenzen bei Stämmen gleicher Art vorzukommen, so daß es heute im Einzelfalle noch nicht möglich ist, die Identität eines Stammes auf Grund der Immunitätsreaktionen mit Sicherheit festzustellen.

Eine Serumbakterizidie ist bisher nicht festgestellt, hingegen scheinen Leukozyten bakterizid zu wirken (nach Chrom, ref. in Weichardts Jahresbericht 1911); die „tierischen" Bazillen scheinen sich durch ein Aggressin (Bail) dagegen zu schützen.

Es sind verschiedene Einteilungen der Kapselbazillen versucht worden: Wilde unterschied 1896 fünf Typen, Strong 1899 zwei Gruppen, die Friedländer-Gruppe (Friedländer-Bazillen, Bac. mucos. capsul., Rhinosklerombazillus usw.) und die Ärogenes-Gruppe (Bac. lact. aerogenes, Bac. capsul. Pfeiffer). Die erstere ist durch die Kapselbildung auch auf künstlichen Nährsubstraten, durch das Fehlen der Milchzuckerzersetzung bei starker Zersetzung des Rohrzuckers und mäßiger Zersetzung des Traubenzuckers, durch fehlende Säurebildung in der Milchzuckerlösung und fehlende Milchgerinnung charakterisiert. Die zweite Gruppe bildet aus allen drei Zuckerarten reichlich Gas, zeigt auf künstlichen Nährböden schwächere oder fehlende Kapselbildung und bildet reichlich Säure in Milchzuckerbouillon und schnelle Milchgerinnung. Bertarelli unterscheidet die Ärogenesgruppe (Bac. lact. aerog. und Pneumoniebazillus) und die Mukosusgruppe (Bac.

capsul. mucos. und Rhinosklerombazillus). Die Ärogenesgruppe bildet in flüssigen traubenzuckerhaltigen Nährböden Säure, ist pathogen für Mäuse und Meerschweinchen und besitzt die Fähigkeit, bei der Immunisierung agglutinierende und komplementbindende Antikörper zu erzeugen. Die Mukosusgruppe bildet sehr wenig Säure, ist nicht pathogen und hat nicht die Fähigkeit zur Bildung der erwähnten Antikörper.

Pneumonie.

Es liegen zahlreiche Beobachtungen dafür vor, daß bei manchen Pneumonien der Pneumobazillus in reichlichster Menge bei Abwesenheit des Pneumoniekokkus gefunden wird, und zwar sowohl im hämorrhagischen Sputum als auch in den pneumonischen Herden, sowie nicht selten auch im Blut. Gewöhnlich sind die Unterlappen, selten die Spitze befallen und fast stets ist die Pleura in Mitleidenschaft gezogen; die Exsudate haben die Neigung eiterig zu werden. Die Friedländer-Pneumonie tritt als lobuläre Pneumonie, als Bronchopneumonie und in Form von pseudopneumonischen Hepatisationen auf. In allen Fällen ist das betreffende Gewebe fest und zeigt eine fadenziehende, eiterartige, blutig gefärbte Flüssigkeit, welche einen besonderen Geruch haben soll. In dieser Flüssigkeit findet man den Pneumoniebazillus reichlich.

Die klinischen Erscheinungen können ganz diejenigen der typischen (Pneumokokkenpneumonie) sein, aber das Sputum ist häufig besonders zähe und blutig. Die Prognose ist erheblich ungünstiger als bei der gewöhnlichen Pneumonie, der Tod tritt am häufigsten zwischen dem 3. und 5. Tage ein. Nicht selten kommt es zu Komplikationen, wie Lungenabszeß.

Die Pleuraaffektionen des Pneumobazillus im Anschluß an die Pneumonie oder aber an pathologische Prozesse anderer Organe zeigen gewöhnlich ein eiterartiges fadenziehendes Exsudat, das manchmal blutig ist und die Bazillen reichlich enthält. Auch Perikarditiden pneumobazillären Ursprungs kommen vor. Weiterhin sind akute Bronchitiden, Rhinitiden und Anginen mit Pneumobazillen beschrieben. Von besonderer Bedeutung sind die Otitiden mit Pneumobazillen, denen ein ungünstiger Verlauf zugesprochen wird, da sich häufiger Meningitiden und allgemeine Sepsis anschließen; auch Infektionen des Urogenitaltraktus sowie der Leber (Leberabszeß) werden durch den Friedländer-Bazillus hervorgerufen. In vielen Fällen der Friedländer-Pneumonie lassen sich die Bazillen in vivo aus dem Blut züchten, ebenso wie bei anderen lokalisierten Friedländer-Prozessen. Aber außerdem gibt es augenscheinlich (Brissaud, le Pneumobacille de Friedländer, Thèsse, Lyon 1912) eine echte Friedländer-Sepsis, bei der post mortem ein primärer Herd vermißt wird. Diese Friedländer-Sepsis, welche besonders bei jugendlichen Individuen beobachtet ist, braucht nicht immer tödlich zu senden, denn es sind Fälle beschrieben, bei denen durch Blutkultur intra vitam Friedländer-Bazillen gezüchtet wurden und die zur Heilung gelangen.

Rhinosklerom.

Von Hebra wurden 1870 Geschwülste des Naseneinganges und der angrenzenden Teile der Lippen beschrieben, die sich langsam entwickeln und allmählich zu einer knotigen, harten Verdickung der

Nasenhöhle, der Tränenwege und der oberen Luftwege führen. Die Geschwülste sind hart, glänzend, häufig rissig, schmerzlos und entzündungslos. Die Schnittfläche zeigt häufig einen milchigen Saft; nicht selten soll ein ozaenaartiger Geruch auftreten. Nach Exstirpationen tritt alsbaldige Regenerierung auf, allmählich rufen sie stenotische Beschwerden hervor. Da die Erkrankung primär auch im Hals und sogar in der Trachea (Moritz Schmidt, „Die Krankheiten der oberen Luftwege", 1903, 3. Aufl.) auftreten kann, so ist der Name Sklerom oder Scleroma respiratorium richtiger. v. Frisch (und fast gleichzeitig Pelizari, vgl. M. Schmidt) beschrieb 1882 Bazillen in der Geschwulst, die er auch zuerst züchtete. Diese sogenannten Rhinosklerombazillen wurden in der Folge fast regelmäßig bei dieser Erkrankung gefunden. Die Erkrankung tritt hauptsächlich in Polen, Galizien und in den Donauländern auf, aber auch in Ostpreußen (Lyck und Marggrabowa) und in Schlesien sind Herde; in anderen Ländern kommen ebenfalls vereinzelte Fälle vor. Die Krankheit tritt hauptsächlich im 2. und 3. Lebensjahrzehnt auf, kommt aber auch bei Kindern und älteren Personen vor; im allgemeinen ist sie eine Krankheit der ärmlicheren Bevölkerung und tritt da auch als Familienkrankheit auf. Pathologisch-anatomisch besteht die Hauptmasse der Geschwulst nach Babes aus einem Rundzellengewebe mit reichlichen Bindegewebszügen, außerdem finden sich verschiedenartige große Zellen (Mikuliczsche Zellen), teils mit, teils ohne Bakterien. In manchen Zellen findet man hyaline Kugeln, die sich mit basischen Farbstoffen intensiv färben. Die Genese des Rhinoskleroms stellt sich Babes (Handbuch Kolle-Wassermann, 2. Aufl., Bd. V, S. 1243 usw.) folgendermaßen vor:

„Bei eigentümlich lokal und regionär prädisponierten Individuen entsteht am Naseneingange wohl infolge einer chronischen, wenn auch unbedeutenden Irritation eine Gefäßveränderung mit Erweiterung und perivaskulärer Zellenwucherung (Plasmazellen), mit geringem Ödem und Erweiterung der Lymphspalten, welche auch zwischen den Epithelzellen konstatiert werden. Zugleich entsteht eine allmähliche Verdickung und fibroplastische Wucherung des Bindegewebsgerüstes mit Vermehrung des elastischen Gewebes namentlich in der Umgebung der Gefäße. Später entsteht durch Vermittlung von Fibroblasten ein derbes, fibröses Gewebe, dann eine Sklerose und oft eine Obliteration der Gefäße, andererseits Vermehrung der großen Zellen, Schwund des kollagenen und elastischen Gewebes, sowie peripheres Fortschreiten des Prozesses auf dem Wege der Lymphgefäße, welche zum Teil Bakterien enthalten."

Für die ätiologische Bedeutung des Rhinosklerombazillus spricht einmal der sehr häufige Befund bei der Erkrankung, wobei allerdings zu bemerken ist, daß der Befund nach einigen Angaben nicht absolut regelmäßig ist. Ferner haben Goldzieher und Neuber Komplementbindungsversuche mit dem Serum Rhinoskleromkranker angestellt und gefunden, daß das Serum zweier Kranker vollständige Hemmung der Hämolyse mit Extrakten und Emulsionen der Rhinosklerombazillen gab, während andere Bazillenextrakte bzw. -emulsionen sowie andere Sera unwirksam waren. Auch Bürgers (Naturforscherversammlung 1910, Königsberg) hat ähnliche Versuche mit demselben Erfolge angestellt.

Weiterhin sind spezifische Reaktionen nach Art der Tuberkulinreaktionen von Pawlowsky angestellt worden; das von ihm hergestellte Rhinosklerin soll außer milderen Allgemeinerscheinungen auch Lokalreaktionen hervorgerufen haben.

Die Erzeugung ähnlicher Krankheitsbilder beim Tier ist bisher nicht gelungen, die Pathogenität der Bazillen für Tiere ist, wie erwähnt, eine sehr geringe. Die Angabe, daß Rhinosklerombazillen für Ratten besonders pathogen sei, konnten wir an unseren Stämmen nicht bestätigen.

Es scheint nach dem Gesagten unzweifelhaft, daß die Rhinosklerombazillen in einem wesentlichen Zusammenhange mit der Erkrankung stehen, aber es ist bisher nicht mit Sicherheit möglich, die primäre ätiologische Bedeutung zu beweisen.

Ozaena.

Das eigentliche Wesen dieser vielgestaltigen Erkrankung sehen Strübing und Abel in der atrophierenden Rhinitis, deren Besonderheit die dauernde Sekretion eines zähen, schleimigeiterigen Sekretes ist, das an der Oberfläche schnell zu Borken eintrocknet. Häufig, aber nicht immer tritt der bekannte Fötor hinzu. Primär entstehen vereinzelte kleine sezernierende Stellen, die sich vergrößern; das mechanisch entfernte Sekret wird bald durch neugebildetes ersetzt, das Sekret geht häufig in Zersetzung über. Über die Ursache der Ozaena gehen die Ansichten noch weit auseinander (s. z. B. das Sammelreferat von A. Alexander, Internat. Zentralbl. f. Laryngologie 1912, Bd. XXVIII). Es ist eine internationale Sammelforschung im Gange, welche voraussichtlich über einige Punkte Klarheit geben wird. Alexander nimmt an, daß eine primäre Knochenerkrankung die erste Vorbedingung für die Entstehung ist. Die Ozaena ist eine Erkrankung vorwiegend der ärmlicheren Bevölkerung, aber es gibt auch Fälle in gutsituierten Kreisen; vorwiegend wird das weibliche Geschlecht betroffen. Die Krankheit kann in früher Jugend beginnen, kommt aber im allgemeinen erst später zur Beobachtung, sie tritt nicht selten als Familienkrankheit auf. Sie braucht nicht immer in der Nase zu beginnen und kann sogar bis in die Luftröhre reichen. Abel (und nach ihm fast alle Autoren) fand in diesem Sekret reichlich und regelmäßig schleimbildende Bazillen vom Typus der Friedländer-Gruppe. Es gelang ihm auch den Anfangsprozeß der Erkrankung experimentell beim Menschen hervorzurufen, während allerdings spätere derartige Versuche ergebnislos verlaufen sind. Die serologischen Befunde bei Patienten sind bisher nicht eindeutig und da auch augenscheinlich bei anderen chronischen Entzündungsprozessen der Nase derartige Bazillen gefunden worden sind, da ferner die Differenzierung des Abelschen Ozaenabazillus von anderen Angehörigen dieser Gruppe im Einzelfalle nicht möglich ist, so wird man für den Ozaenabazillus dasselbe sagen können, wie von dem Rhinosklerombazillus: Sein regelmäßiges Vorkommen beim Ozaenaprozeß steht außer Zweifel (was auch wir in einigen Fällen gesehen haben), die primäre ätiologische Bedeutung bedarf aber noch des Beweises. In ätiologisch-therapeutischer Beziehung wichtig scheinen die Angaben von Cobb und Nagle, ref. im Intern. Zentralbl. f. Laryngologie usw., 28. Jahrg., Berlin 1912, welche in 20 Fällen mit dem Abelschen Bazillus nach Wright vakziniert und bei dauernder Behandlung gute Erfolge gesehen haben (4—46 Injektionen, 10—150 Millionen Bakterien).

Bacillus pyocyaneus.

Von

Professor Dr. **M. Neisser,**

Frankfurt a. M.

Mit 2 Figuren im Text.

Die grüne oder blaue Verfärbung des Eiters war den alten Chirurgen gut bekannt. Da, wo sie einmal in einem Krankensaal auftrat, breitete sie sich häufig epidemieartig auf alle eiternden Wunden aus. In Analogie zu der Verfärbung der Haut bei subkutanen Blutergüssen führte man auch die grüne Eiterung auf zersetzten Blutfarbstoff zurück, es zeigte sich aber, daß die Grünfärbung des Verbandmaterials nicht von der Wundblutung abhängig war, ja daß sie sogar ohne jede Hautverletzung in einfachen feuchten Umschlägen auftreten kann. Überhaupt ist in der Mehrzahl der Fälle nicht das Wundsekret und die Wundfläche selbst verfärbt, sondern die intensive Verfärbung beschränkt sich auf das durchfeuchtete Verbandmaterial da, wo es mit der Luft in Berührung kommt.

Nach der Darstellung von Schimmelbusch hat Cadet de Gassicourt schon 1813 die Blaufärbung auf die Gegenwart eines chromogenen Pilzes bezogen, Mery 1850 einen vegetabilischen Ursprung angenommen und Krembs 1858 „Vibrionen" als seine Ursache beschrieben. Lücke hat dann als erster den exakten Nachweis für die Übertragbarkeit der blauen Eiterung von einem Verbande auf einen zweiten erbracht. Überall, wo der farbige Eiter das Verbandzeug durchtränkte, fand er unzählige, kleinste kugelförmige und stäbchenförmige Wesen, auf deren Wucherung er die Farbstoffbildung zurückführte. Nach seiner Beschreibung unterliegt es keinem Zweifel, daß er bereits 1862 den Bacillus pyocyaneus gesehen und richtig als Erzeuger der grünen Eiterung gedeutet hat. Pasteurs Schüler Gessard gelang es dann 1882, die farbstoffbildenden Bazillen in zahlreichen Generationen fortzuzüchten; ob er schon Reinkulturen in der Hand gehabt hat, erscheint zweifelhaft, da er nur flüssige Nährmedien verwendete. Eingehende Untersuchungen über den Bac. pyocyaneus verdanken wir Charrin, P. Ernst, Schimmelbusch, H. Kossel, v. Wassermann u. a.

Der Bacillus pyocyaneus ist ein schlankes, ziemlich gerades, lebhaft eigenbewegliches Stäbchen. Es besitzt eine endständige Geißel (Fig. 1). Nach Flügge soll er etwa die Länge des Mäuseseptikämiebazillus haben, aber etwas dicker als dieser sein. Manche Stämme sind nicht kürzer als Kolibazillen, aber wohl nie so plump wie diese. Die Größe wechselt nicht nur zwischen den einzelnen Kulturen sehr, sondern auch in ein- und demselben Reinkultur sieht man neben längeren Formen zahlreiche ganz kurze Stäbchen. Diese Polymorphie nimmt mit dem Alter der Kulturen zu, gelegentlich findet man Kulturen, die eine

starke Neigung zur Bildung längerer Fäden zeigen. Größere, wie agglutiniert aussehende, zusammenhängende Zellverbände bilden sich auf der Oberfläche von flüssigen Nährmedien. Der Bacillus pyocyaneus färbt sich mit den gewöhnlich angewandten Anilinfarben leicht, bei der Gramschen Färbung nimmt er die Gegenfarbe an (Fig. 2).

Eine noch viel größere Mannigfaltigkeit als bei der Größe und dem Aussehen des einzelnen Bazillus zeigt sich bei der Wuchsform des Zellverbandes, der Kolonie. Auf der Agaroberfläche wächst der Bacillus pyocyaneus am häufigsten mit ganz unregelmäßiger Begrenzung oder in Form eines Weinblattes. Manche Kolonien sind stark gezackt, andere fast rund mit feiner Einkerbung, die nur bei Lupenbetrachtung



Fig. 1. Bacillus pyocyaneus. Geißelfärbung nach Zettnow.

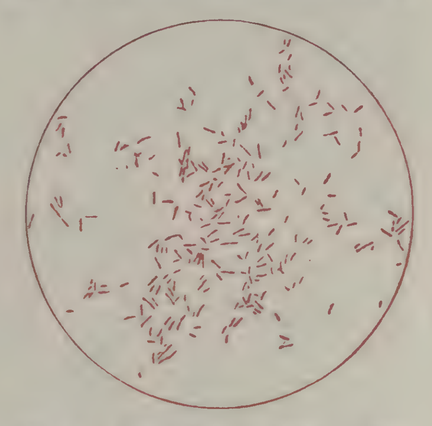


Fig. 2. Bacillus pyocyaneus. Reinkultur. Gramfärbung. Gegenfärbung mit Karbol-Fuchsin $^{1}/_{10}$.

sichtbar wird. Die isolierte Kolonie kann schon binnen 24 Stunden einen Durchmesser von 5—8 mm erreichen, ältere Kolonien zeigen in der Umgebung des dichteren Wachstums einen zarten, durchscheinenden Belag, der sich allmählich weiter ausbreitet. Das Agarwachstum ist meist weich, die einzelnen Bakterienzellen hängen nicht fest zusammen, sondern sind leicht verreibbar. Daneben aber entwickeln sich andere, meist kleinere, glattrandige Kolonien, die bei Betrachtung mit einem schwachen Trockensystem stark gewellt oder wie zerknittert aussehen. Diese Kolonien bilden einen fest zusammenhängenden Belag, sie lassen sich mit der Platinnadel als ganzes vom Agar abheben und es gelingt nicht, sie in einer Flüssigkeit durch Verreiben fein zu verteilen, während das bei den zuerst beschriebenen feucht glänzenden Kolonieformen keinerlei Schwierigkeit bereitet. Auch bei dichter Beimpfung von Schrägagarröhrchen, wo es nicht zur Entwicklung von getrennten Kolonien kommt, sind diese Unterschiede deutlich zu erkennen. Es kann ein weicher, leicht abschwemmbarer Rasen mit diffuser Trübung des Kondenswassers entstehen, oder es entwickelt sich ein ziemlich fest zusammenhängender Belag, der auf dem Kondenswasser eine Art Oberflächenhaut bildet und ähnlich wie Tuberkelbazillen etwas am Glase emporkriecht. Diese Verschiedenheit des Wachstums entspricht nicht verschiedenen Varietäten des Bacillus pyocyaneus, sondern die einzelnen Kolonieformen lassen sich von einem Ausgangsstamm ab-

spalten. Bei täglicher Überimpfung auf neue Nährböden bleiben sie dann durch eine Reihe von Generationen konstant, ältere Kulturen entsprechen aber wieder dem Ausgangsstamm.

Diese verschiedenen Kolonieformen sind von Baerthlein und von K. Nyberg eingehend untersucht worden. Baerthlein unterscheidet einmal trübere, bröckelige, an der Oberfläche eigentümlich trockene und dann glattrandige, mehr durchscheinende, feuchte Kolonien. Aus jeder von diesen beiden Kolonietypen können sich sprunghaft farblose, hellgrüne und dunkelgrüne Mutationsformen entwickeln, die letzteren sehen oberflächlich eigentümlich schillernd aus. Diese von Baerthlein in das Gebiet der Mutation gerechneten Vorgänge faßt Nyberg als eine primitive Form von Generationswechsel auf. Bei den verschiedenen Kolonieformen zeigen auch die einzelnen Bazillen morphologische Unterschiede; die größeren, feucht glänzenden Kolonien bestehen aus schlanken Stäbchen, während die kleineren, wie trocken aussehenden Kolonien aus kurzen, mehr plumpen Bazillen zusammengesetzt sind.

Im Gelatinestich ist das Wachstum des Bacillus pyocyaneus nur in der oberen Zone intensiv. Schon nach 24 Stunden zeigt sich (bei 22°) eine zunächst schalenförmige Verflüssigung. Bei Verwendung einer etwas starren Gelatine, bei der der Einstich etwas klaffen bleibt, reicht die Verflüssigung weiter in die Tiefe und nimmt dann ein Aussehen an, das von P. Ernst als Sektkelchform beschrieben wurde. Ist die Gelatine etwas weicher, so daß der Einstich sich wieder schließt und kein Sauerstoff in die Tiefe dringt, so erscheint die Verflüssigungszone scharf horizontal begrenzt. In der Gelatine-Gußplatte sind die tiefliegenden Kolonien rundlich bis wetzsteinförmig, sie wachsen stets schnell nach der Oberfläche empor. Löffler-Serum wird durch den Bacillus pyocyaneus verflüssigt, bei manchen Stämmen ist die Verflüssigung erst nach 2—3 Tagen deutlich zu erkennen. Lackmusmolke wird getrübt und stark gebläut unter Bildung einer mäßig dichten Oberflächenhaut. Das Wachstum in Bouillon ist in flachen Kölbchen deutlich üppiger, als in hoch gefüllten Reagenzgläsern, auf der Oberfläche bildet sich eine dichte Kahmhaut, die nach einigen Tagen faltig wird und am Glase emporzusteigen scheint. Diese Kahmhaut hängt so fest zusammen, daß sie sich nur durch starkes Schütteln in einzelne Fetzchen zerreißen läßt. In Peptonwasser wird kein Indol gebildet. Milch wird in der Regel in 2—3 Tagen zur Gerinnung gebracht und später wieder verflüssigt, ihre Reaktion bleibt dabei stets alkalisch. Bei einer Kultur sahen wir am 2. Tage eine schwach beginnende Gerinnung, die am nächsten Tage schon wieder verschwunden war. Die beiden Prozesse können daher unter Umständen vielleicht so weit interferieren, daß die Koagulation überhaupt nicht sichtbar wird. Milchzucker wird durch den Bacillus pyocyaneus nicht gespalten, auf Endonährböden wächst er daher hell, erst nach mehreren Tagen wird die Kolonie leicht rosa gefärbt.

Der Bacillus pyocyaneus wird von den meisten Autoren als fakultativ anaerob bezeichnet, während andere ihn für einen strengen Aerobier halten. Nach Krause soll er unter Wasserstoff üppig wachsen, in einer Kohlensäureatmosphäre aber binnen 24 Stunden abgetötet werden. Die Widersprüche lassen sich wohl dadurch aufklären, daß der Bacillus pyocyaneus zu den Mikroorganismen gehört, deren Leben ohne freien Sauerstoff durch die Stickstoffgärung ermöglicht wird.

Diese Bakterien benutzen den gebundenen Sauerstoff der Nitrate an Stelle des freien der Luft (Krause). Die von uns untersuchten Pyocyaneusstämme wuchsen in Agarschüttelkulturen in hoher Schicht streng auf die aerobe Zone beschränkt. Auch in Bouillon kam kein makroskopisch sichtbares Wachstum zustande, wenn man den Sauerstoff mittels Pyrogallol-Kalilauge entfernte. Fügt man dem Nährboden aber eine geringe Menge Salpeter zu — es genügt 0,01%, die obere Grenze ist mit 2% noch nicht erreicht —, so kommt ein lebhaftes anaerobes Wachstum zustande. Bei ausreichender Konzentration (etwa 0,2% Kaliumnitrat oder mehr) wird dabei Gasbildung sichtbar. Ob die Denitrifikation bis zur Stickstoffgärung fortschreitet, oder bei der Nitritbildung stehen bleibt, hängt nach Weissenberg von dem unbeschränkten Luftzutritt ab. Eingehende Untersuchungen über diese Frage, die für den Denitrifikationsprozeß in der Ackererde eine große Bedeutung besitzen, sind durch v. Caron ausgeführt worden. Unter anaeroben Bedingungen sind jedenfalls beide Vorgänge, sowohl die Nitratreduktion wie die Stickstoffgärung des Nitrits als Energie-liefernde Prozesse von Bedeutung.

Die allgemeine Kenntnis und Beachtung verdankt der Bacillus pyocyaneus seiner Farbstoffbildung. Er unterhält den Farbstoff nicht innerhalb der Zellen, sondern scheidet ihn nach außen gleichsam als Sekret ab und wird daher von Beijerinck zu den chromoparen Pigmentbakterien gerechnet. Die Färbung der Kulturen kann je nach der Rasse und der Beschaffenheit des Nährbodens außerordentlich verschieden sein. Am häufigsten ist ein hellgrünes oder blaugrünes bis tiefblaues Aussehen. Ältere Kulturen können fast schwarzblau gefärbt sein, aber die Farbe schlägt auch nicht selten in braungrün bis rotbraun um. Wegen dieser Mannigfaltigkeit hat man von einem Chamäleonphänomen gesprochen. Bei Sauerstoffmangel sind die Kulturen stets farblos. Die große Verschiedenheit der Färbung hat dazu verleitet, die Bildung von zahlreichen Farbstoffen anzunehmen. Sicher bekannt sind aber nur zwei Farbstoffe: das bereits 1860 durch Fordos kristallinisch dargestellte Pyocyanin, das in Chloroform löslich ist, und ein grün fluoreszierender, in Wasser leicht löslicher Farbstoff, der sich in Chloroform und Alkohol nicht löst. Hellgrüne Kulturen können nach Baerthlein durch die Abspaltung von Rassen entstehen, die nur den letzteren Farbstoff produzieren. Die Ursache der schwärzlichen und braungelben Färbung, die sich besonders deutlich bei dem Wachstum auf Kartoffeln zeigt, sind Umwandlungsprodukte des Pyocyanins. Für die gebräuchlichen Laboratoriumstiere ist das Pyocyanin ungiftig; es wird als Leukobase von der Bakterienzelle abgeschieden und diffundiert zusammen mit dem fluoreszierenden Farbstoff leicht weit in den das Bakterienwachstum umgebenden Nährboden.

Die Erkennung des Bacillus pyocyaneus und seine Unterscheidung von anderen Bakterienarten kann im allgemeinen wegen der charakteristischen Farbstoffbildung als leicht gelten. Nur mit einer Bakterienart, dem Bacillus fluorescens liquefaciens, ist er bis auf die Bildung des Chloroform-löslichen Pyocyanins kulturell völlig identisch. Da sich nun von alten Pyocyaneuskulturen Stämme abspalten lassen, die kein Pyocyanin bilden, so ist die Differentialdiagnose unter Umständen unmöglich. Für die Differenzierung ist bis auf weiteres der leicht zu führende Nachweis des Pyocyanins maßgebend.

Der Geruch der Pyocyaneuskulturen ist ein sehr verschiedener. Auch auf dem gleichen Nährboden können Reinkulturen angenehm süßlich, Bonbon-artig riechen, während andere äußerst unangenehm fade-faulig stinken. Im Wundeiter kann der Geruch zu einer quälenden Belästigung für die Patienten werden.

In bezug auf die Beschaffenheit des Nährbodens gehört der Bacillus pyocyaneus zu den anspruchslosesten Bakterien, er kann in Nährlösungen wachsen, die nur Nitrat als Stickstoff- und Dextrose, als Kohlenstoffquelle enthalten. Das steht im Zusammenhang mit der Tatsache, daß der Pyocyaneus mit dem Bacillus Hartlebi und dem Bacillus fluorescens liquefaciens zusammen zu den stärktsen Denitrifikationsbakterien zu rechnen ist.

Die Verflüssigung von Gelatine und Löffler-Serum weist auf die Produktion von stark kollolytisch und proteolytisch wirkenden Fermenten hin. Ein in Milchkulturen nachweisbares labartiges Enzym verliert seine Wirksamkeit nach Abtötung der Bazillen mit Chloroform nicht, ging aber in das Filtrat von Pyocyaneuskulturen nicht über. Nach Söhngen ist der Bac. pyocyaneus imstande, Grenzkohlenwasserstoffe (Benzin, Petroleum, Paraffinöl) und die den Paraffinen nahe verwandten Fettsäuren als Kohlenstoff- und Energiequelle zu benutzen. Außerdem kann er auch ebenso wie andere, Paraffine oxydierende Mikrobenarten Neutralfette assimilieren, was Eijkmann bereits mit seiner Rinderfettagarplatte wahrscheinlich gemacht hatte. Das fettspaltende Enzym soll im Gegensatz zu anderen Lipasen durch eine 5 Minuten dauernde Einwirkung einer Temperatur von 100° nicht zerstört werden.

Auf der Blutagarplatte wächst der Bacillus pyocyaneus fast regelmäßig unter Bildung einer hämolytischen Zone. Daraus allein kann man nicht auf das Vorhandensein eines echten Hämolysins schließen, weil die Ammoniakproduktion allein die Erythrozyten auflösen könnte. Ältere Kontroversen über das sogenannte Pyocyanolysin sind durch die Arbeiten von Landsteiner und Raubitschek und von Fukuhara dahin entschieden, daß sich in den Pyocyaneuskulturen, abgesehen von dem Alkaligehalt, thermostabile, hämolytisch wirkende Substanzen nachweisen lassen, die sich in Alkohol lösen und keine antigenen Eigenschaften besitzen.

Der Bacillus pyocyaneus ist in der Umgebung des Menschen ubiquitär. v. Caron fand ihn im Dünger, Choukévitsch im Pferdedarm, besonders häufig soll er im Schweinekot vorkommen. In das Wasser gelangt er durch Verunreinigung mit menschlichen und tierischen Exkrementen. Auf der menschlichen Haut fand ihn Mühsam von allen in der Umgebung des Anus und in der Achselhöhle, wo er bei stark schwitzenden Menschen eine bläuliche Verfärbung der Wäsche hervorrufen kann. Bei pathologischen Schweißen, wie z. B. bei Tetanuskranken, wurde früher gelegentlich eine blaugrüne Verfärbung der ganzen Bettwäsche beobachtet.

Eine größere Bedeutung kommt dem Pyocyaneus bei der Infektion von eiternden Wunden und von Wundverbänden zu. Die alten Chirurgen betrachteten die blaugrüne Verfärbung des Eiters als eine ganz harmlose Erscheinung. Seit der allgemeinen Einführung der Asepsis, seitdem man gewohnt ist höhere Ansprüche wie früher an die Wundheilung zu machen, wird niemand mehr den Bacillus pyocyaneus als harmlosen Saprophyten auffassen oder gar wie Longuet die grüne Eiterung als

einen Beweis von Kraft und großer Resistenz des Patienten mit Freude begrüßen. Die enorme Steigerung der Wundsekretion bedeutet an sich eine Schädigung, selbst wenn giftige Produkte von der Wundfläche aus nicht resorbiert werden sollten. Daß die Wundheilung als solche, vor allen Dingen auch die Überhäutungsvorgänge durch das Bakterienwachstum gestört werden, braucht heute nicht mehr ausführlicher dargelegt zu werden. Man wird Schimmelbusch Recht geben müssen, daß der Bacillus pyocyaneus außerordentlich selten von Wunden aus eine Allgemeininfektion verursacht. Aber es sind doch eine große Zahl von tödlichen Pyocyaneusinfektionen besonders bei kleinen Kindern veröffentlicht worden. Die häufigste Eintrittspforte war die Nase mit den Nebenhöhlen und das Ohr. Kossel fand den Bacillus pyocyaneus bei einer eiterigen, otogenen Meningitis auf den Hirnhäuten und im Herzblut in Reinkultur, ein Befund, der von Leubartz u. a. bestätigt werden konnte. Brunner, Canon und Klinger wiesen ihn im Blut bei Allgemeininfektionen nach. Als Erreger einer Epidemie-artig auftretenden, septischen Nabelinfektion bei Säuglingen ist der Pyocyaneus von M. Wassermann beschrieben worden, Hörr erhob den gleichen Befund bei Nabeleiterungen von Kälbern. Sasaki wies nach, daß der starke Skatolgeruch in einem Falle von putrider Bronchitis durch Pyocyaneusbazillen bedingt war. R. Oppenheimer sah den Pyocyaneus als Erreger einer Pyelitis. M. Traugott bei fieberhaften Aborten, Alberti bei Mastoiditis, Pagenstecher als Erreger von Hornhautgeschwüren, Minett in Leber- und Gehirnabszessen, Sattler bei Panophthalmie usw. Ganz allgemein wird man daher sagen dürfen, daß alle Krankheitsprozesse, die in der Regel durch Eiterkokken hervorgerufen werden, gelegentlich auch durch Pyocyaneusbazillen bedingt sein können. Auch als Erreger einer schweren Enteritis bei Säuglingen ist der Pyocyaneus angesprochen worden; die Beurteilung dieser Befunde ist schwierig, weil er auch im Stuhlgang bei Gesunden und bei Typhus- und Ruhrkranken vorkommen kann. Immerhin ist in einzelnen Fällen die ätiologische Bedeutung des Pyocyaneusbazillus für die Darmerkrankung nicht zu bezweifeln. Dabei ist zu berücksichtigen, daß seine Pathogenität für Säuglinge und kleine Kinder zweifellos größer ist als für Erwachsene (Kossel). Die schweren Fälle von Pyocyaneusinfektionen zeichnen sich häufig durch eine Neigung zu Hautblutungen und Hämorrhagien der inneren Organe aus.

Die Pathogenität des Pyocyaneus für die gebräuchlichen Laboratoriumstiere ist keine sehr erhebliche. Immerhin ist Brau eine tödliche Infektion durch Fütterung bei Kaninchen gelungen. Nach A. v. Wassermann sind Meerschweinchen am empfänglichsten, aber auch bei dieser Tierart gebrauchte er $^1/_{20}$ Öse frischer Agarkultur, um einen akut tötlichen Verlauf bei intraperitonealer Infektion zu erzielen. Bei subkutaner Infektion mit $^1/_{10}$ Öse starb nur ein Teil der Meerschweinchen nach 1—2 Wochen unter der Erscheinung des äußersten Marasmus, bei der Sektion fand sich eine starke fettige Degeneration der Leber. Die intraperitoneal infizierten Tiere gehen unter den Symptomen des Kollapses zugrunde, wobei die Temperatur meist prämortal absinkt. Das flockige Bauchhöhlenexsudat ist häufig stark hämorrhagisch, ebenso wie das bei subkutaner Infektion entstehende Infiltrat. Bei Meerschweinchen, die Lewis und Kaufmann mit großen Mengen

des Bacillus pyocyaneus fütterten, war der Darm nach 3—5 Tagen wieder frei von diesen Bazillen. Für Ziegen soll unter Umständen schon die intravenöse Injektion einer Öse tödlich sein, während Mäuse und Tauben sicher weniger empfänglich sind als Meerschweinchen. Bei Kaninchen entwickeln sich bei intravenöser Einspritzung untertödlicher Dosen öfters entzündliche Herde in der Chorioidea, die restlos ausheilen können, während die direkte Infektion des Auges stets zur Panophthalmie führt.

Ob die Giftigkeit des Pyocyaneus auf der Produktion eines echten Ektotoxins beruht oder allein durch toxische Leibessubstanzen der Bazillen bedingt ist, kann heute noch nicht als endgültig entschieden betrachtet werden. A. v. Wassermann nahm die Bildung eines echten Toxins an, weil junge, mit Chloroform abgetötete Agarkulturen nur schwach toxisch wirken, während 3—4tägige, toluolisierte Bouillonkulturen bereits eine erhebliche Giftigkeit besitzen. Ältere, abgetötete Bouillonkulturen können Meerschweinchen bereits in der Dosis von 0,1—0,2 ccm töten. Aber auch bei alten Bouillonkulturen entfaltet das völlig bakterienfreie Filtrat nur eine recht geringe Giftwirkung. Das kann aber darauf beruhen, daß bei der Filtration besonders durch dichte Kerzen eine starke Adsorption des Giftes stattfindet.

Worauf die natürliche Immunität gegenüber dem Bacillus pyocyaneus beruht, ist nicht näher bekannt. Über die Verhältnisse der künstlichen Immunität hat v. Wassermann eingehende Untersuchungen ausgeführt. Nach seiner grundlegenden Darstellung macht es einen großen Unterschied aus, ob man mit lebenden Bakterien oder alten, abgetöteten, giftreichen Bouillonkulturen immunisiert. Die auf die erste Art vorbehandelten Tiere sind nur gegen die Bakterien, aber nicht gegen das Gift, die mit Gift vorbehandelten Tiere sind mit ihrem Giftschutz gleichzeitig auch gegen die Bakterien gefestigt. Das Serum der mit lebenden Bazillen immunisierten Tiere enthält bakterizide Substanzen. Spritzt man ein derartiges Serum zusammen mit lebenden Pyocyaneusbazillen einem normalen Meerschweinchen in die Bauchhöhle, so werden die Bazillen binnen wenigen Stunden aufgelöst und die Tiere bleiben gesund, währen die ohne Serum in der gleichen Weise infizierten Tiere unter starker Vermehrung der Bazillen in kurzer Zeit sterben. Tiere, die nicht mit lebenden Bazillen, sondern mit Pyocyaneusgift immunisiert worden sind, enthalten in ihrem Serum einen Stoff, der imstande ist, das Gift unschädlich zu machen. Aber wie die bakterizide Funktion im Organismus relativ enge Grenzen gegenüber mehrfach tödlichen Kulturmengen zeigt, so gilt genau dasselbe für die entgiftenden Substanzen im Serum. Wenn Wassermann beispielsweise eine Serumprobe hatte, von der 0,5 ccm bereits genügten, um 1 ccm sehr starkes Gift, also die 4—5fach tödliche Menge unschädlich zu machen, so konnte er nicht mit 2 ccm Serum, also dem 4fachen Multiplum, gegen 2 ccm des starken Giftes, also nur die doppelte Menge schützen. Im Gegensatz dazu wird z. B. vom Diphtherie- und Tetanustoxin die 100fach tödliche Dosis glatt durch die 100fache Serummenge neutralisiert. Der prinzipielle Unterschied liegt also darin, daß die Entgiftung nicht im Reagenzglas stattfindet, sondern daß das Pyocyaneusgift erst durch Vermittlung des lebenden Organismus, wahrscheinlich durch das Komplement unschädlich gemacht wird. Diese Tatsachen würden nach der Auffassung, die Pfeiffer für das

Gift der Typhusbazillen entwickelt hat, dafür sprechen, daß auch das Pyocyaneusgift kein echtes von der lebenden Bakterienzelle sezerniertes Toxin ist, sondern daß es sich um die giftige Leibessubstanz der Bazillen, um ein Endotoxin handelt.

Neben den bakteriziden und entgiftenden Substanzen enthalten die Immunsera auch Agglutinine für den Pyocyaneusbazillus. Eine praktische Bedeutung hat die Agglutination ganz abgesehen von der Seltenheit einer Pyocyaneusallgemeininfektion aber schon deshalb nicht gewonnen, weil die Pyocyaneusbazillen ähnlich wie die Kolibazillen sich durch die Agglutination nicht zu einer einheitlichen Gruppe vereinigen lassen. Patientensera können gegenüber dem Stamm, der die Erkrankung hervorgerufen hat, einen sehr hohen Agglutinationstiter zeigen, agglutinieren aber andere Pyocyaneusrassen häufig gar nicht. In einem Falle konnte Eisenberg aber auch die umgekehrte Erscheinung beobachten. Normale Menschensera agglutinieren den Pyocyaneus höchstens nur zu einer Verdünnung 1 : 40, so daß höhere Agglutinationswerte für die Annahme einer Pyocyaneusinfektion verwertbar sind.

Bouchard beobachtete 1888, daß die Injektion virulenter Pyocyaneuskulturen bei den mit Milzbrand geimpften Versuchstieren in der Mehrzahl der Fälle die Infektion verhinderte. Charrin konnte dann bei seinen Heilversuchen mit Erfolg die lebenden Bazillen durch Kulturfiltrate ersetzen. Von zahlreichen Forschern wurde die antagonistische Wirkung des Bacillus pyocyaneus gegenüber anderen Bakterien auf den gebräuchlichen Nährböden untersucht. Honl hat als erster Pyocyaneuskulturfiltrate in größerem Umfange in der menschlichen Therapie verwertet. Er sah gute Erfolge bei chronisch geschwürigen Prozessen. Die nach den Angaben von Emmerich und Löw hergestellte Pyocyanase besteht aus alten Bouillonkulturen des Bacillus pyocyaneus, die nach Zusatz von Chloroform einen autolytischen Prozeß durchmachen und zur Verstärkung der Wirkung im Vakuum auf ein Zehntel des ursprünglichen Volumen eingedickt werden.

Literatur.

Literatur s. bei O. Heller und E. Lepère, Bacillus pyocyaneus. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen (Kolle-Wassermann), 1913, Bd. V; außerdem:
Baerthlein, Zentralbl. f. Bakt., I. Ref., Bd. LIV, Beiheft, S. 178.
Canon, Die Bakteriologie des Blutes bei Infektionskrankheiten, 1905.
v. Caron, Zentralbl. f. Bakt. 1912, II, Bd. XXXIII, S. 62.
Choukévitch, Ann. de l'Inst. Pasteur 1911, T. XXV, p. 247.
Hörr, Zentralbl. f. Bakt., I. Ref., Bd. LVI, S. 694.
Klieneberger, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 52.
Klinger, Zentralbl. f. Bakt., I. Ref., Bd. LIII, S. 264.
Krause, Allgem. Mikrobiologie 1910.
Lewis und Kaufmann, Zentralbl. f. Bakt., I. Ref., Bd. LVI, S. 112.
Nyberg, Zentralbl. f. Bakt., I. Ref., Bd. LV, S. 459.
Oppenheimer, Zeitschr. f. urolog. Chir. 1913, Bd. I, S. 17.
Pfeiffer, Münch. med. Wochenschr. 1912.
Sasaki, Deutsche med. Wochenschr. 1913, S. 159.
Sattler, Verh. d. Heidelberger ophthalm. Versammlung 1892; vgl. Axenfeld, Bakteriologie in der Augenheilkunde 1907.
Söhngen, Zentralbl. f. Bakt., II, Bd. XXXVII, S. 595.
Traugott, Münch. med. Wochenschr. 1912, S. 188.
Weissenberg, Zentralbl. f. Bakt. 1902, II. Abt., Bd. VIII.

Pest.

Von

Professor Dr. **M. Neisser,**
Frankfurt a. M. *).

Mit 3 Figuren im Text.

Die Pest ist die Seuche der großen Verkehrswege. Seit ihrem ersten nachgewiesenen Auftreten bis auf die jüngste Zeit ist es zu beobachten, wie die Pest denjenigen Straßen folgt, die den Verkehr der Völker vermitteln.

Die erste geschichtliche Erwähnung ist anscheinend die Pest der Philister im ersten Buch Samuels, nähere Nachricht und genaue Beschreibung finden wir bei Rufus von Ephesus zu Trajans Zeit.

Während die Pest sich ursprünglich nur im Orient bemerkbar machte, führte sie im 6. Jahrhundert n. Chr. zu einer großen Epidemie im ganzen ost- und weströmischen Reich und faßte damit zum erstenmal auch in westlichen Gegenden festen Fuß, die sie dann auch auf Jahrhunderte hinaus nicht mehr ganz verließ. Am allgemeinsten bekannt gewesen ist das unter dem Namen des „schwarzen Todes" geläufige „große Sterben" im Mittelalter. Anscheinend vom östlichen Asien her auf dem Landweg verschleppt, wurde die Pest 1347 von der Krim aus nach verschiedenen bedeutenden Mittelmeerhäfen gebracht und breitete sich von da über den ganzen europäischen Kontingent aus. Das enge Zusammenwohnen in den Städten mag der Grund dafür gewesen sein, daß die unter dem Bilde der Lungenpest auftretende Seuche innerhalb von etwa 4 Jahren angeblich 25 Millionen Opfer forderte. Mit dieser Riesenzahl an Opfern kam die Pest noch nicht zum Erlöschen, weitere Seuchenzüge folgten im 15. und 16. Jahrhundert. Die Menschheit jedoch lernte durch diesen Feind auf Abhilfe sinnen. So finden wir an der Schwelle der Neuzeit auch die ersten Versuche einer systematischen Bekämpfung. In Venedig wurden bereits 1422 Quarantäne- und Absperrungsmaßregeln durchgeführt. Auch Schutzimpfungen, nach Art der Variolisation, wurden im Anfang des 19. Jahrhunderts, allerdings mit sehr ungünstigem Erfolge, ausgeführt.

Die Durchseuchung des europäischen Festlandes führte wie bei anderen Infektionskrankheiten zum Abflauen der Krankheit.

Zu gleicher Zeit konnte eine Veränderung des Krankheitsbildes beobachtet werden, die Lungenpest trat zurück gegenüber der zu-

---

*) Diesen Abschnitt habe ich in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Gins bearbeitet.

nehmenden Drüsenpest. Von der Mitte des 18. Jahrhunderts aber blieb Westeuropa von der Pest frei, während in Süd- und Osteuropa gelegentlich kleine Epidemien auftraten. Seit den letzten Jahrzehnten kamen in fast allen europäischen Häfen gelegentlich einzelne Pesterkrankungen vor.

Hält sich Europa durch scharfe Wachsamkeit pestfrei, so konnte diese Seuche doch in anderen Gebieten wieder festen Fuß fassen. Der Einbruch in Indien gegen Ende des vorigen Jahrhunderts zeigt uns alle Schrecken der Seuche, wie sie wohl im Mittelalter in unseren Gegenden bekannt sein mochten: in den Jahren 1900—1910 wurden dort 6054996 Todesfälle an Pest festgestellt. In Indien ist die Seuche heimisch geworden und zeigt vorläufig, trotz angestrengster Arbeit der englischen Behörden, keine Neigung zum Verschwinden.

Der Pestausbruch in der Mandschurei 1910—1911 ist noch in frischer Erinnerung. Doch haben sich die modernen Mittel der Seuchenbekämpfung gut bewährt, eine Verschleppung von da aus konnte vermieden werden. In den letzten Jahren kommen nähere Nachrichten zu uns über die Pest in Marokko, die dort ziemlich verbreitet zu sein scheint.

Die sich an die Arbeiten R. Kochs anschließende Ära der bakteriologischen Bearbeitung der Infektionskrankheiten, brachte auch über den **Erreger der Pest** Aufschluß. Der Japaner Kitasato und der Franzose Yersin entdeckten fast gleichzeitig, aber unabhängig voneinander den Pestbazillus während der Epidemie in Hongkong 1893 bis 1894. Daß der von diesen Forschern festgestellte Keim tatsächlich der Erreger ist, kann nicht mehr bezweifelt werden. Auf ihn treffen R. Kochs Forderungen in vollem Umfang zu. In allen Weltteilen wurde bei Pestfällen derselbe Bazillus gefunden und in solchen Massen, daß ihre Bedeutung für die Entstehung der Krankheit auf der Hand liegt. Dagegen fand er sich nie bei Gesunden. Mit den, selbst jahrelang auf künstlichen Nährböden gezüchteten, Kulturen kann die analoge Krankheit beim Versuchstiere hervorgerufen werden. Schließlich liefern die durch unglückliche Zufälle verursachten Pestinfektionen im Wiener, Berliner und Kronstädter Pestlaboratorium den untrüglichsten Beweis für die ätiologische Bedeutung des Kitasato-Yersinschen Bazillus.

Die indische Pest lieferte das Material zu ausgedehnten Studien an Ort und Stelle. Verschiedene europäische Großmächte schickten 1896—1897 besondere wissenschaftliche Kommissionen nach Bombay, durch welche Bakteriologie, Klinik und Pathologie der Pest studiert wurden. Die Mitglieder der deutschen Kommission: R. Koch, Gaffky, R. Pfeiffer, Sticker, der österreichischen Kommission: Müller, Albrecht, und Ghon, der indischen Pestkommission: Lamb, Liston, Petrie, Rowland, Turner, Bannemann schufen die Grundlagen für unsere heutigen Kenntnisse.

Die Pestbazillen stellen sich dar, in Ausstrichen aus der Pestleiche oder dem Körper des Versuchstieres, als kurze, etwas plumpe Stäbchen, etwa von 1,6 μ Länge und etwa 0,6 μ Breite. Die äußere Form der unveränderten Bazillen ist oval. Für die Diagnose des Pestbazillus aus dem Körper durch mikroskopisches Präparat ist es jedoch wichtig zu wissen, daß die typische Stäbchenform nicht die allein vorkommende ist. Neben den geschilderten, regelmäßigen Stäbchen-

formen zeigen sich eigenartige bauchige, aufgetriebene, bläschenförmige Individuen, die sich auch den Farbstoffen gegenüber anders verhalten. Solche Formen findet man in älteren Krankheitsherden, dann in Leichen, besonders solchen, die einige Tage bei höherer Außentemperatur gelegen haben. Außerdem findet man derartige Degenerations- und Involutionsformen in Kulturen neben den typischen Stäbchen. Diese atypischen Formen haben erhebliche diagnostische Bedeutung.

Nach Anwendung von Farbstoffen lassen sich an den Pestbazillen weitere Eigenschaften entdecken. Vorausgeschickt sei, daß zur Färbung alle Anilinfarben anwendbar sind.

Werden die Pestbazillenpräparate, besonders diejenigen, aus dem Körper des Menschen oder der Versuchstiere, nach Gaffkys Verfahren ½ Minute lang mit ½%iger Essigsäure behandelt oder nach Sobernheims Vorschlag mit Alkohol übergossen und dieser durch Abbrennen entfernt, so zeigen die Bazillen bei der nachfolgenden Färbung die Erscheinung der Polfärbung. Das heißt in solchen Präparaten sieht man die Enden der elliptischen Stäbchen kuppenförmig dunkler gefärbt und das Stäbchen auf seinen Längsseiten mit einem sehr schmalen stark gefärbten Saum umgeben, während die Mitte wesentlich blasser bleibt. Diese bipolare Färbung ist charakteristisch für die Bakterien der Pasteurella-Gruppe, zu welchen der Pestbazillus auch zu rechnen ist.. In dieselbe Gruppe gehören die Bazillen der Hühnercholera, der Kaninchenseuche, der Wildseuche u. a. m., die alle dem Pestbazillus morphologisch sehr ähnlich sind und unter Umständen Anlaß zu Verwechselungen geben können. Zur Darstellung dieser Polfärbung ist das Löfflersche Methylenblau sehr gut geeignet. Andere Färbungsmethoden leisten nicht wesentlich mehr. Kossel verwendet für die Färbung von Blutpräparaten eine Modifikation der Romanowskyschen Methode. Hier leistet auch die May-Grünwaldsche Lösung gute Dienste. Für Schnitte, die zweckmäßig in Sublimat-Alkohol fixiert werden, sind Färbungen mit Unnas polychromem Methylenblau oder die Romanowskysche Methode nach Kossel empfehlenswert.

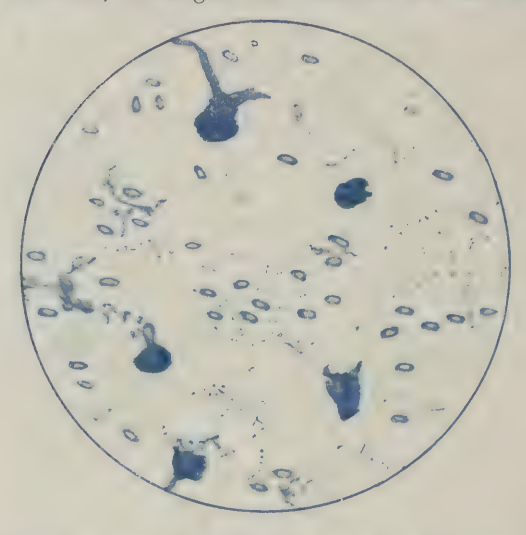


Fig. 1. Ausstrich aus Blut einer Pest-infizierten Ratte. Fixierung nach Sobernheim, Färbung mit Löffler-Methylenblau.

Bei Verwendung der Gramschen Methode werden die Pestbazillen immer entfärbt. Es ist zu beachten, daß bei Fuchsinfärbung die Bazillen wesentlich kleiner erscheinen, als bei Methylenblaufärbung nach Sobernheim. Nach M. Neisser zeigen die Pestbazillen, auf Löffler-

Serum gezüchtet, bei Anwendung der Diphtheriebazillenfärbung deutliche Doppelfärbung.

Auf künstlichen Nährböden läßt sich bei besonders vorsichtiger Behandlung der Präparate eine schleimige Hülle der Pestbazillen nachweisen. Besonders gut gelingt ihre Darstellung in Präparaten aus der Peritonealflüssigkeit von Meerschweinchen und Mäusen, zumal wenn die Löfflersche Geißelbeize verwendet wird. Mit der Kapsel anderer Bakterien scheint diese Hülle nicht identisch zu sein.

Beweglichkeit und Geißeln sind bei den Pestbazillen nicht vorhanden, ebenso ist Sporenbildung nicht beobachtet.

Die **Kultur der Pestbazillen** gelingt auf den gewöhnlichen Nährböden ohne Schwierigkeit. Die Wachstumstemperatur ist von der der meisten anderen, menschenpathogenen Bakterien verschieden. Das Optimum liegt zwischen 25° und 30°. Über 37° wird das Wachstum bereits schlechter und hört jenseits von ungefähr 43° ganz auf. Dagegen wachsen die Pestbazillen bei niederen Temperaturen noch leidlich, selbst bei Eisschranktemperatur ist die Vermehrung noch möglich.

Die Nährböden sollen leicht alkalisch sein, stärkere Alkaleszenz hemmt die Entwicklung. Am meisten gebraucht werden gewöhnlicher Agar und Gelatine. Zusatz von Zucker oder Glyzerin zum Nährboden steigert die Wachstumsenergie der Pestbazillen nicht. Auf Agar treten nach 24—36 Stunden Bebrütung bei 30° kleine Kolonien auf, die einen grobgranulierten Kern und einen hellen, zarten Saum haben. Nach etwa 48 Stunden werden sie mit unbewaffnetem Auge sichtbar. Auffallend sind die Größenunterschiede der Kolonien auch in der Reinkultur. Die Kultur selber ist schleimig-fadenziehend, jedoch nur, wenn frische, feuchte Nährböden verwendet werden. Strichkulturen auf Agar bilden einen zarten, grauweißen Rasen von schleimiger Beschaffenheit. Das mikroskopische Bild der Kulturbakterien zeigt relativ wenig typische, dagegen sehr viele Involutionsformen. Zu ganz grotesken Involutionsformen gelangt man durch Züchtung auf Agar, der 3% Kochsalz enthält. In derartigen Kulturen treten gequollene, spindel- und wurstförmige Individuen in großer Zahl auf, die mit Bazillen nur wenig Ähnlichkeit haben und eher für Hefezellen oder Protozoen gehalten werden können. Hankin hält dies Verhalten für die Pestbazillen für sehr charakteristisch und empfiehlt daher, den Kochsalzagar für diagnostische Zwecke. Mittlerweile sind auch bei anderen pestähnlichen Bakterien derartige Involutionsformen gefunden worden, so daß die differential-diagnostische Bedeutung des Kochsalzagars dadurch vermindert wird.

Die Gelatine ist ein geeignetes Substrat, auf welchem die charakteristische Struktur der Pestkolonie gut zu sehen ist. In Klatschpräparaten von jungen Kolonien sieht man dann das Bild eines Knäuels, welcher durch die einzelnen sich verwickelnden Schlieren gebildet wird. Im Gelatinestich entwickelt sich sehr langsam eine zarter Faden, von dem manchmal büschelförmige Ausstrahlungen in den Nährboden gehen. Verflüssigung wird nicht beobachtet.

In Bouillon wachsen die Pestbazillen langsam, sie bilden einen krümeligen Bodenbelag. Ihr Sauerstoffbedürfnis kommt durch die Bildung eines Oberflächenhäutchens zum Ausdruck. In der Bouillonkultur kommt es zu Kettenbildung, die manchmal Streptokokken

vortäuschen kann. Die Stäbchen sind dann meistens sehr kurz. Unter besonderen Bedingungen kommt es zur Stalaktitenbildung. Dieses Verhalten ist jedoch für die Pestbazillen nicht charakteristisch. Die bakteriologische Diagnose der Pestbazillen wird, zumal wenn es sich um die Feststellung der ersten Fälle handelt, dadurch erschwert, daß es weder einen charakteristischen Nährboden für sie, noch ein sicher wirkendes Anreicherungsverfahren gibt.

Die **Widerstandsfähigkeit der Pestbazillen gegen schädigende Einflüsse** ist nicht besonders groß. Höhere Temperatur tötet sie im allgemeinen schnell ab. Nach Abel werden die Bazillen bei 50° in einer Stunde abgetötet, bei 80° in 5 Minuten und durch strömenden Dampf in 1 Minute. Trockene Hitze wirkt nicht so energisch. Diese Angaben sind jedoch nicht für alle Pestkulturen zutreffend. Die Stämme aus der mandschurisch-chinesischen Lungenpestepidemie waren nach Slatogoroff etwas widerstandsfähiger, einstündige Erhitzung auf 60° tötete nicht immer ab, dagegen dieselbe Zeit bei 70° regelmäßig. Auch gegenüber der Eintrocknung waren diese Stämme nicht ganz widerstandslos, wenn sie vor dem Licht geschützt wurden. Eingetrocknete Kulturen auf festen Nährböden waren noch nach 2 Monaten virulent, an Fließpapier angetrocknetes, dunkel aufbewahrtes Pestsputum noch nach 6 Tagen. Nach den Beobachtungen der deutschen Kommission sind die Pestbazillen nach 3—5 Tagen Trocknungsdauer abgetötet, wenn die Temperatur 29—31° betrug. Temperatur und Dicke der Schicht, in der die Bazillen angetrocknet werden, sind von großem Einfluß. Niedere Temperatur und dicke Schicht schaffen günstige Bedingungen für längere Lebensdauer. Besonders ungünstig soll schneller Wechsel von Trocknung und Feuchtigkeit einwirken.

Sonnenlicht tötet die Pestbazillen in dünner Schicht nach wenigen Stunden.

Die gebräuchlichsten Desinfektionsmittel töten die Pestbazillen schnell ab. Eine Aufzählung oder Angabe der Konzentration erscheint hier überflüssig. Die übliche Anwendungsweise ist für die Abtötung der Pestbazillen in der Praxis ausreichend.

Die bisherigen Angaben über den Nachweis der Bazillen in Tierkadavern, in denen sie bis zu etwa einem Monat noch gefunden werden, werden durch die neuen Angaben aus der mandschurischen Epidemie übertroffen. Suraschewskaja fand die Bazillen in beerdigten Leichen im Herzblut und in der Milz nach 3 Monaten noch häufig, in Herz und Lunge sogar noch nach 5 Monaten.

Die **Eingangspforten** für den Pestbazillus sind die äußere Haut und die Schleimhäute einerseits, die Lunge andererseits. In die Haut dringen die Bazillen durch kleinste Verletzungen, bei Meerschweinchen anscheinend auch durch die unverletzte Haut. Ohne örtliche Erscheinungen an der Stelle des Eintritts in den Körper gelangen die Bazillen in die regionären Lymphdrüsen und verursachen hier eine entzündliche Schwellung, den Pestbubo, welcher bei der Drüsenpest den Primäraffekt darstellt. Ist die Lunge der Eingang, dann entsteht die primäre Pestpneumonie.

Disposition. Der Infektion durch den Pestbazillus sind augenscheinlich alle Menschenrassen in gleichem Maße zugänglich. Die manchmal recht auffallenden Unterschiede in der Morbidität — z. B. erkranken in Indien relativ viel seltener Europäer als Eingeborene —

erklären sich weniger durch verschiedene Disposition als durch vermehrte „Exposition“ der letzteren.

Die Inkubationsszeit schwankt zwischen 3 und 10 Tagen und beträgt meistens 4—7 Tage.

Nach deren Verlauf beginnen die **Krankheitserscheinungen** meist sehr stürmisch. Die Temperatur steigt rasch an. Kopfschmerzen und Erbrechen leiten die Erscheinungen ein. Beherrscht wird das Krankheitsbild durch die sehr häufig vorhandene Benommenheit, die sich bis zu Fluchtdelirien steigern kann, und durch die auffallende Herzschwäche. Die örtlichen Erscheinungen entwickeln sich entsprechend schnell. Der primäre Pestbubo kann die Größe eines Hühner- oder Gänseeies erreichen. Die entzündliche Schwellung und Durchtränkung des ihn umgebenden Gewebes lassen die darüber befindliche Haut stark gespannt, glänzend, lebhaft gerötet erscheinen. Auf Druck pflegt der Bubo extrem schmerzhaft, dagegen spontan nur wenig empfindlich zu sein. Wenn nicht, wie es meistens der Fall ist, der Tod in den ersten Krankheitstagen eintritt, so kann sich der Bubo entweder langsam verteilen oder er kommt durch Mischinfektion zur Vereiterung.

Kommt es zur ersten Ansiedelung der Pestbazillen auf der Haut, dann entsteht der Pestkarbunkel, dem der Pestbubo nachfolgt. Dieser Karbunkel kann dem Milzbrandkarbunkel ähnlich sein.

Die Pestpneumonie läßt sich klinisch von einer anderen Pneumonie nicht unterscheiden. Die massenhaft in dem Sputum vorhandenen Pestbazillen geben ihr das spezifische Gepräge. Der Ausgang der Krankheit ist, wenn der Tod eintritt, bei beiden Krankheitstypen die Pestseptikämie. Diese kommt jedoch auch primär vor und führt oft zu plötzlichen Todesfällen nach geringfügigen Krankheitserscheinungen. Geht die Krankheit in Heilung aus, was bei der Lungenpest kaum jemals beobachtet wird, dann können von den örtlichen Krankheitsherden unter Umständen wochenlang virulente Pestbazillen ausgeschieden werden.

Die Mortalität bei der Drüsenpest beträgt 30—90%, bei der Lungenpest nahe an 100%.

Das klinische Bild der Pestinfektion kann in den verschiedensten Variationen auftreten, die hier nicht näher beschrieben werden können.

Von dem **pathologisch-anatomischen Befund** seien nur einige Punkte erwähnt. Hervorstechend ist die Neigung zu Hämorrhagien.

Diese sind vorhanden in den Bubonen, die ihrerseits alle Stadien der Veränderung von einfacher Infiltration bis zu markiger Schwellung und eiterig-nekrotischen Prozessen durchmachen können, in der Wand der Venen in der Nähe des primären Bubo, in der Schleimhaut des Verdauungskanals. Die übrigen inneren Organe zeigen oft hochgradige parenchymatöse Veränderungen, besonders Herzmuskel, Leber und Nieren. In der Milz können eiterige Infarzierungen mit massenhaften Pestbazillen vorhanden sein.

Bei länger dauerndem Kranksein gehen von dem primären Bubo sekundäre Lymphdrüseninfektionen und metastatische Aussaat in den verschiedensten Organen aus. Die Septikämie ist sehr häufig bereits längere Zeit vor dem Tod vorhanden, einzelne Bazillen im Blut scheinen fast regelmäßiger Befund zu sein.

Die Pestpneumonie soll nach neuen Untersuchungen pathologisch-anatomisch nicht als Bronchopneumonie, wie vielfach angenommen

wurde, sondern als Peripneumonie anzusprechen sein (Klodnitzky 1912).

Der Pestbazillus ist für saprophytisches Vorkommen augenscheinlich wenig geeignet. Wie er in der Außenwelt keine günstigen Bedingungen für sein Fortkommen findet, so ist er im menschlichen Körper nur äußerst selten nachweisbar, ohne Krankheitserscheinungen zu machen. Ein Fall wurde beobachtet, in dem ein Mann mit Halsschmerzen erkrankte. In dem Rachensekret waren Pestbazillen vorhanden. Nach 3 Tagen brach die Pest aus. Daß der Pestbazillus längere Zeit im Körper saprophytisch lebt, ist nicht anzunehmen. Es spricht dafür auch die Tatsache, daß Bazillenträger bei Pest nicht häufig sind und sicher nicht die Rolle bei der Verbreitung spielen wie z. B. bei Diphtherie und Typhus.

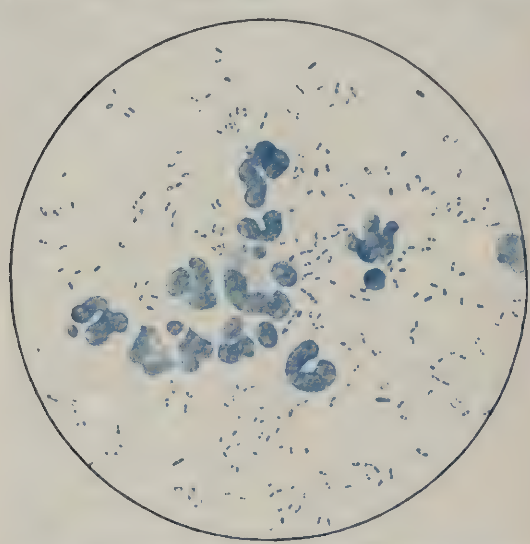


Fig. 2. Pestbazillen in primärer Pestpneumonie. 2 mm Immersion, Ok. 4.

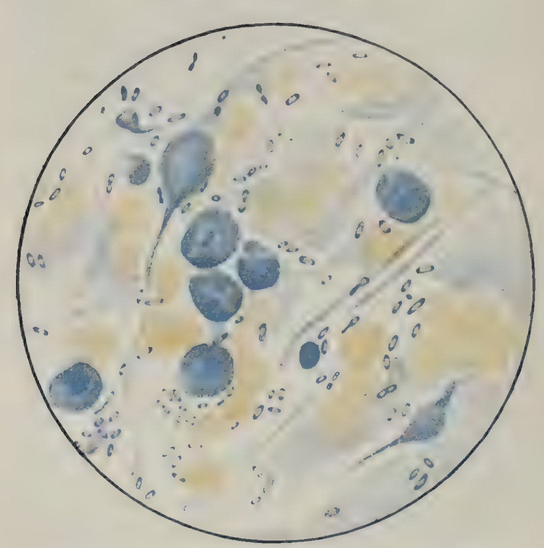


Fig. 3. Pestbazillen in der Milz der Ratte. 2 mm Immersion, Ok. 4.

Ein sicherer **Bazillenträger** wurde von Padlewsky und Slatogoroff beobachtet, es war ein Krankenwärter, der in seinem Rachenschleim schwach virulente Pestbazillen beherbergte ohne zu erkranken. Dagegen können pestkranke Menschen und Tiere die Bazillen längere Zeit ausscheiden, wenn noch Krankheitserscheinungen bestehen.

Fundstätten. Bei dem pestkranken Menschen finden sich die Bazillen in den erkrankten Drüsen, wenn es sich um Drüsenpest handelt, bei der Lungenpest massenhaft in dem Sputum.

Das Auftreten im Blut scheint sehr häufig, kurz vor dem Tod vielleicht regelmäßig zu sein. Zu Zeiten der Pestseptikämie können die

Pestbazillen durch die Nieren ausgeschieden werden. Auch in den Fäzes von Pestkranken gelingt zuweilen der meist schwierige Nachweis. Daß die Bazillen in allen örtlichen Krankheitserscheinungen vorhanden sind, bedarf keiner besonderen Erwähnung. Ebenso erscheint es nicht verwunderlich, daß die Pestbazillen in unmittelbarer Umgebung der Kranken gefunden werden. Auf Agarplatten, die 2 m von Lungenpestkranken entfernt aufgestellt waren, wurden die Keime noch nachgewiesen.

Zur **Feststellung** der **Pesterkrankung,** vor allem der ersten Fälle genügt die klinische Diagnose nicht. Es ist unbedingt der Nachweis des Erregers zu fordern. Bei der Schilderung der bakteriologischen Diagnose folgen wir im allgemeinen Dieudonné und Otto im Handbuch Kolle-Wassermann, II. Auflage und der noch zu erwähnenden amtlichen Bestimmungen. Das zur bakteriologischen Untersuchung geeignete Material wird vom lebenden Kranken entnommen aus erkrankten Drüsen, aus dem Blut, aus erkrankten Hautstellen oder aus Ausscheidungen, besonders Auswurf, Rachenschleim, Urin. Wird Leichenmaterial verarbeitet, dann handelt es sich meistens um Drüsen-, Milz- oder Lungenpunktionsflüssigkeit oder um Herzblut. Von diesem Material werden zuerst mikroskopische Präparate angefertigt und nach einer der erwähnten Methoden gefärbt. Im Ganzen ist der mikroskopische Nachweis nicht häufig möglich. Zum kulturellen Nachweis werden Agar- und Gelatineplatten bestrichen und bei 37° bzw. bei 22° gehalten. Mit den so gewonnenen pestverdächtigen Reinkulturen wird der Tierversuch angestellt. Zu diesem Zweck werden Ratten oder Meerschweinchen mit der Kultur subkutan injiziert. Wenn es sich um Pest handelt, sterben die Tiere mit charakteristischem Sektions- und bakteriologischem Befund. Wird zur Feststellung der Pestbazillen stark verunreinigtes Material benutzt, z. B. aus faulen Tierkadavern, so empfiehlt sich die kutane Infektionsmethode, d. h. das Material wird auf die rasierte Bauchhaut des Meerschweinchens aufgebracht. Das verendete Tier wird dann wie oben erwähnt, weiter verarbeitet. Das letzte Glied in der Kette der Untersuchungsmethoden bei Pest bildet die Agglutinationsprobe mit dem Serum des erkrankt gewesenen Menschen oder die Identifizierung einer pestverdächtigen Kultur mit einem hochwertigen Immunserum. Die Feststellung der Pestfälle darf nur in besonders dazu eingerichteten Laboratorien oder durch besonders zu diesem Zweck entsandte Sachverständige erfolgen. Die Materialentnahme für Untersuchungsämter kommt also nur selten in Frage und richtet sich dann nach der „Anweisung zur Entnahme und Versendung pestverdächtiger Untersuchungsobjekte“ (Anweisung des Bundesrates zur Bekämpfung der Pest).

Der Infektion mit Pestbazillen sind hauptsächlich die Nagetiere zugänglich. Das epizootische Auftreten unter diesen ist von sehr beträchtlicher Bedeutung für die Verbreitung der Pest unter den Menschen. Derartige Tiere, vor allem die Ratten, aber auch Meerschweinchen und Mäuse können leicht natürlich oder künstlich infiziert werden, ebenso wie z. B. die verschiedenen Murmeltier- und Eichhörnchenarten. Andere, nicht zu den Nagern gehörige Tiere, bei denen eine Pestinfektion künstlich oder spontan möglich ist, sind Affen und nach neueren Annahmen auch Esel und Kamel. Die Empfänglichkeit dieser Tiere ist geringer als die der Nagetiere. Auch hier sind noch Unterschiede vorhanden.

Das **Krankheitsbild bei künstlicher Infektion** bietet gewisse Ähnlichkeit mit demjenigen beim Menschen, gleichgültig ob subkutan, intraperitoneal, durch die Luftwege oder von der Konjunktiva aus infiziert wurde. Die Inkubationszeit ist in der Regel kürzer als beim Menschen. (Ein Beispiel dafür, daß der virulente Pestbazillus im Tierkörper lange Zeit vorhanden sein kann, ohne zu tödlicher Infektion zu führen, gibt Dujardin-Beaumetz. Er überwinterte Alpenmurmeltiere im Eisschrank, unterbrach den Schlaf durch die schonend ausgeführte Pestinfektion und ließ die Tiere weiter schlafen. Die Pest brach bei ihnen erst nach 61—115 Tagen, also nach dem Ende des Winterschlafes aus.) Es entstehen Bubonen, Hämorrhagien, schließlich eine Septikämie. Unter gewissen Bedingungen kann man bei Ratten experimentelle Pestpneumonie fast regelmäßig erzeugen.

Der Nachweis der Pestbazillen aus dem Tier richtet sich nach den bereits erwähnten Gesichtspunkten. Er bietet gewisse Schwierigkeiten dadurch, daß eine ganze Anzahl mehr oder weniger pestähnlicher Bazillen die Feststellung erschweren können und zu genauer Identifizierung zwingen. Vor allem dann, wenn derartige Stäbchen zu spontanem Rattensterben Anlaß geben, verdienen sie Beachtung. Außer dem Bacillus pseudotuberculosis rodentium Pfeiffer wurden Stäbchen aus der Ratingruppe, aus der Pasteurellagruppe und der Friedländergruppe in Ratten gefunden. Mit Ausnahme von dem ersterwähnten Stäbchen machte die Unterscheidung keine großen Schwierigkeiten. Der neuerdings von Galli-Valerio beschriebene Bacillus pseudopestis murium n. sp. scheint allerdings das pestähnlichste bisher bekannte Bakterium zu sein.

Gifte des Pestbazillus. Die ganz eigenartig schweren Störungen des Allgemeinzustandes, besonders die früh einsetzende Benommenheit, aber auch der pathologisch-anatomische Befund lassen eine den Pestbazillen eigentümliche giftige Substanz vermuten. Zwar ließen sich, wie die Erfahrungen verschiedener Forscher beweisen, in älteren Bouillonkulturen giftige Stoffe nachweisen, es ist jedoch die Reindarstellung eines „Pesttoxins“ noch nicht gelungen. Auf alle Fälle handelt es sich nicht um ein echtes Toxin wie das Diphtherie- oder Tetanustoxin, sondern wohl um endotoxische Stoffe.

Immunität. Antikörper. Bei den Menschen, die eine Pesterkrankung überstanden haben und ebenso bei den Tieren, die eine Pestinfektion überlebt haben, kommt es zu einem mehr oder weniger langdauernden Schutz gegenüber einer neuen Infektion — sie werden immun. Diese Tatsache ist schon lange bekannt und hat dazu geführt, daß man früher in den Pestspitälern möglichst nur Wärter anstellte, die schon eine Pesterkrankung durchgemacht hatten. Die neueren Untersuchungsmethoden erlauben es, in dem Blut der Pestkranken bestimmte Stoffe nachzuweisen, die mit den Pestbazillen spezifisch reagieren. Am bekanntesten und von praktischer Bedeutung sind die Agglutinine. Ihr Nachweis durch die Agglutinationsreaktion erlaubt es einerseits die Pesterkrankung nachträglich sicherzustellen, andererseits ist er gut brauchbar, um verdächtige Bazillen als Pestbazillen zu identifizieren. Auch bei den Agglutininen der Pestbzaillen ist eine interessante Tatsache beobachtet worden, die von den Typhusagglutininen bekannt ist, daß nämlich die Agglutininbildung durch Zufuhr von Salvarsan ganz er-

heblich gesteigert werden kann. Neue Untersuchungen haben übrigens ergeben, daß mit dem spezifischen Pestserum des Laboratoriums in Kronstadt auch die Pseudotuberkulosebazillen der Nagetiere Reaktion geben, aber schwächer als mit Pestbazillen. Mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion lassen sich bei Pestkranken ebenfalls spezifische Antikörper nachweisen. Diese scheinen nicht so regelmäßig aufzutreten wie die Agglutinine. Die Komplementbindungsreaktion hat eine gewisse Bedeutung; weil sie auch noch mit den Organen hochgradig fauler Tierkadaver positiv ausfällt und unter Umständen eine nachträgliche Diagnose der Pest ermöglichen kann (Grysez et Wagon 1911).

Aus den Organen pestverendeter Tiere läßt sich ein Präzipitinogen gewinnen, welches nach der Ascolischen Methode bei der Unterschichtung mit Pestserum eine Trübung gibt. Die Reaktion ist nicht streng spezifisch, kann aber von nicht zu unterschätzendem Wert sein, wie Berlin angibt.

Die Immunität bei Menschen, die eine Pesterkrankung überstanden haben, ist keine absolute. Es sind Neuerkrankungen bei solchen Menschen sicher nachgewiesen worden, ihr Verlauf ist aber in der Regel mild.

Die Beobachtungen über den Schutz nach Überstehen der Pesterkrankung wurden zum Ausgangspunkt für die Versuche zum künstlichen Schutz gegen die Pestinfektion und zur Gewinnung eines spezifisch wirksamen Pestheilserums. Alle Methoden können hier nicht im einzelnen besprochen werden, nur das Wesentlichste sei erwähnt. Entsprechend den erwähnten beiden Gesichtspunkten zum spezifischen therapeutischen Einschreiten gegen die Pest unterscheiden wir die aktive Immunisierung und die passive Immunisierung. Die erstere besteht in der Einverleibung von abgeschwächten oder abgetöteten Pestbazillen und soll den Schutz gegen eine später vielleicht eintretende Infektion erzeugen. Die zweite benutzt das Serum hochimmunisierter Tiere, um die in diesem vorhandenen Pestantikörper dem Kranken oder bedrohten Menschen einzuverleiben

Schutzimpfung mit den in der Virulenz abgeschwächten, aber lebenden Pestbazillen wurde von Kolle und Otto angewandt. Die Bazillen wurden in steigender Dosis verwendet. Größere Erfahrungen über die Anwendung beim Menschen liegen noch nicht vor.

Die deutsche Pestkommission verarbeitete 2tägige Agarkulturen, die in Kochsalzlösung abgeschwemmt und 1—2 Stunden bei 65° abgetötet wurden. Haffkine verwendet 6 Wochen alte Bouillonkulturen, die dann abgetötet werden. Besredka trocknet eine vorher durch Hitze abgetötete Bakterienemulsion, zerreibt sie, schüttelt gründlich und zentrifugiert. Die klare, von lebenden Keimen freie Flüssigkeit enthält die „Endotoxine" der Pestbazillenleiber. Lustig und Galeotti extrahieren die Bazillen mittels chemischer Mittel.

Allen diesen Methoden ist gemeinsam, daß entweder die Pestbazillen selber oder Extrakte aus diesen die Bildung von Antikörpern anregen sollen. Ausgedehnte Tierversuche haben die Möglichkeit eines so erzielten Impfschutzes beweisen müssen, ehe die Versuche an Menschen begonnen werden konnten. Die deutsche Kommission machte die Erfahrung, daß eine Immunität nicht vor dem 5.—7. Tage nach der Immunisierung nachweisbar ist und daß große Mengen Impfstoff verwendet werden müssen, bei dem Impfstoff der deutschen Kommission eine Kultur auf Agar. Erfahrungen über Schutzimpfungen an Menschen

liegen bisher vorwiegend aus Indien und Japan vor. Es ergibt sich aus ihnen, daß ein Schutz entschieden zu erreichen ist. Dieser ist aber nicht regelmäßig vorhanden und nicht absolut. Zur Zeit einer Pestepidemie kann durch die aktive Immunisierung der Pestkranken die Letalität augenscheinlich etwas vermindert werden, ein Kupieren der Epidemie ist nicht zu erwarten. Dagegen kann die Schutzimpfung von Wert sein für Ärzte, Pflegepersonen, Truppenteile, die in gefährdete Bezirke entsendet werden sollen. Die noch zu erwähnenden allgemeinen Bekämpfungsmaßregeln haben vorläufig noch eine wesentlich größere Bedeutung.

Während die erwähnten Methoden alle auf Erzielung einer aktiven Immunität gerichtet sind, haben andere Versuche die **passive Immunisierung** erstrebt. Zu diesem Zweck wurden Pferden in steigenden Dosen zuerst abgetötete, dann lebende Pestbazillen in die Blutbahn eingespritzt. Das so erhaltene Serum soll als Schutz- und Heilserum Verwendung finden. Die Herstellung dieses Pestserums, welches nach gleichem Prinzip aber etwas verschiedener Methode hergestellt wird, ist wegen der nicht seltenen Tierverluste und der bis zu Monaten dauernden Immunisierung recht schwierig. Die bekanntesten Sera sind das im Institut Pasteur und das nach Kolles Vorgang in Bern und Berlin hergestellte Serum. Außerdem sind noch zu erwähnen das Serum nach Lustig (Vorbehandlung mit den Nukleoproteiden der Pestbazillen), das antitoxische Serum nach Markl, die Sera des Istituto Oswaldo Cruz, von Kikuchi und von Terni-Bandi. Der Schutz- und Heilwert dieser Sera ist praktisch noch nicht genügend erprobt, eine große Rolle scheinen sie in der Behandlung und Bekämpfung der Pest vorläufig nicht spielen zu sollen. Allen gemeinsam ist der Mangel einer für praktische Zwecke brauchbaren Auswertungsmethode.

Die Pest, wie schon erwähnt, ursprünglich aus dem Orient eingeschleppt, ist in verschiedenen Gebieten Asiens und Afrikas heimisch geworden. Diese Pestherde, in Asien hauptsächlich östlich und westlich vom Himalaya und in der Kirgisensteppe, in Afrika in Uganda, sind Ausgangspunkte für verschiedene große Epidemien geworden und bedrohen die Menschheit immer weiter.

Die weitere **Verbreitung der Pest** entlang den großen Verkehrswegen zu Wasser und zu Land hat zu endemischer Verseuchung weiter Länderstrecken geführt, von denen einzelne noch nicht wieder gesäubert werden konnten. In Indien z. B. hat sich die Seuche fest eingenistet und neuerdings scheint Marokko auch dauernd Pestkranke zu beherbergen Ägypten und einige Gegenden Südamerikas werden auch jährlich von Pest befallen. Doch ist es zweifelhaft, ob es sich hier um endemisches Auftreten oder um gelegentliche Einschleppung handelt.

Die Pest wird verbreitet von Mensch zu Mensch durch infizierte Gegenstände oder durch Vermittlung von Tieren. Eine sehr charakteristische Übertragung der Pest von Mensch zu Mensch zeigte die Lungenpestepidemie in der Mandschurei, aber abgesehen von dieser liegen die Verhältnisse bei jeder Pesterkrankung mit Lungenerscheinungen ähnlich. In der Mandschurei spielte die Übertragung durch das bazillenhaltige Sputum die Hauptrolle, vielleicht war es sogar die einzige in Betracht kommende Übertragungsweise. Die größte Zahl der Infektionen konnte auf lebende Kranke zurückgeführt werden, die Pestleichen waren lange nicht in gleichem Maße gefährlich. Wohl den

besten Beweis für die Pestinfektion durch Sputumtröpfchen lieferten die anfänglichen tödlichen Erkrankungen unter dem Ärztepersonal, die aufhörten, nachdem man sich durch Verwendung von Gesichtsmasken von dem Einatmen derartiger Tröpfchen zu schützen gelernt hatte. Die direkte Infektionsgefahr von Mensch zu Mensch ist bei der reinen Beulenpest wesentlich geringer, nach Ansicht von französischen Forschern nicht größer, als bei den meisten Infektionskrankheiten überhaupt. Die Tatsache aber, daß es auch zu epidemischem Auftreten der Beulenpest kommt, vielleicht sogar öfter noch als zur Lungenpestepidemie, ließ sich durch Annahme der direkten Übertragung nicht genügend erklären. Denn in den Bubonen sind die Pestbazillen nicht sehr häufig und bei längerer Krankheitsdauer auch nicht vollvirulent. Es können Kranke mit langsam verlaufender Pest zwar auch noch als wieder Genesene zu Dauerausscheidern werden und eine gewisse Infektionsgelegenheit bieten, groß ist die von ihnen drohende Gefahr sicher nicht. Dagegen verdient die indirekte Übertragung von Mensch zu Mensch beachtet zu werden. Londoner Pestfälle aus dem Jahr 1896 konnten mit großer Wahrscheinlichkeit auf infizierte Wäsche zurückgeführt werden, die aus Indien geschickt worden war. Und Remlinger, ein genauer Kenner der gegenwärtigen marokkanischen Pest, legt der Übertragung durch die Kleider von Personen, die an Pest verstorben sind, erhebliche Bedeutung bei. Da es nach seinem Bericht unter den augenscheinlich ebenso gewinnsüchtigen, wie skrupellosen Arabern üblich ist, den Schwerkranken unmittelbar nach dem Tod die Kleider auszuziehen und zu verkaufen, ist die Pestübertragung nur zu leicht möglich. Man bedenke weiter, daß in Marokko eine große Anzahl nomadisierender Stämme leben und daß die jährlichen Pilgerzüge nach den muselmanischen Heiligtümern einen lebhaften Verkehr auf den Karawanenstraßen und nach den Häfen verursachen, um zu verstehen, daß die direkte Übertragung von Mensch zu Mensch und durch Effekten zu einer weiten Verbreitung der Pest führen kann, ohne daß die Mitwirkung von Tieren dazu nötig zu sein braucht. Derart scheinen die Verhältnisse gegenwärtig in Marokko zu liegen.

Für die **Verschleppung der Beulenpest** spielen nun **Ratten** und andere kleine Nagetiere eine nicht zu unterschätzende Rolle. Die epidemiologischen Forschungen ließen in den letzten Jahrzehnten die Ärzte da klar sehen, wo der Instinkt der Naturvölker geahnt hatte. Die Eingeborenen in Bombay zogen aus ihren Hütten aus, wenn sie eine tote Ratte fanden und ähnlich machen es nach Zupitza die Neger in Zentralafrika. In der Tat ließ sich oft ein auffallender Zusammenhang feststellen zwischen der Pest bei den Menschen und dem ebenfalls durch den Pestbazillus verursachten Rattensterben. Die epidemiologische Bedeutung ergibt sich aus verschiedenen Beobachtungen. In Hongkong und in Bombay wurde vor dem Ausbruch der Pest unter den Menschen ein massenhaftes Sterben der Ratten beobachtet. Die Untersuchung dieser Ratten ergab Pest. Die pestkranken Ratten pflegen während der Krankheit ihre Scheu vor den Menschen gänzlich zu verlieren, sie kommen aus ihren Verstecken hervor, zeigen ein auffallendes Verhalten und verenden häufig auf der Straße.

Außer den erwähnten Rattenseuchen vor dem Ausbruch der Pest, wurde ein Zusammenhang zwischen Menschenpest und Rattenpest oft genug festgestellt. Die meisten Pestfälle ereignen sich in Hafen-

städten, in denen, wie die Erfahrung gelehrt hat, Ratten häufiger gefunden werden als im Binnenland. In Getreidespeichern, in denen sich Ratten eingenistet haben, wurden verschiedentlich die ersten Pestfälle festgestellt. In Japan soll die Pest durch kranke Schiffsratten eingeschleppt worden sein. Bei fast allen kleinen Epidemien der letzten Jahre konnten auch pestverseuchte Ratten gefunden werden, so in Südbrasilien (Rau), in Malang auf Java (van Loghem), in Marokko (Remlinger). Nach allen diesen Beobachtungen kann kaum ein Zweifel mehr bestehen, daß die Ratten von großer Bedeutung sind für die Übertragung der Pest innerhalb derselben Gegend, aber auch für ihre Verschleppung über weite Strecken hin. Noch klarer wird diese Annahme, wenn man bedenkt, daß im Hamburger hygienischen Institut fast jedes Jahr einige pestverseuchte Ratten eingeliefert werden, die auf einlaufenden Schiffen gefunden worden sind und daß man in anscheinend gesunden Ratten, die pathologisch-anatomisch keine Pest vermuten ließen, virulente Pestbazillen gefunden hat.

Erscheint die Bedeutung der Ratten für die Verbreitung der Pest erwiesen, so ist noch nicht genügend geklärt, in welcher Weise die Pestbazillen von Ratte zu Ratte und weiterhin von Ratten auf den Menschen übertragen werden. Früher nahm man an, daß die Tiere sich beim Fressen von pestverendeten Ratten, also durch den Darmkanal infizieren. Jetzt neigt man, hauptsächlich auf Grund der Arbeiten der indischen Kommission, dazu, die parasitäre Übertragung in den Vordergrund treten zu lassen. Seitdem es gelungen ist, im Magen von Rattenflöhen Pestbazillen nachzuweisen und durch Flöhe, die an pestkranken Ratten Blut gesaugt hatten, gesunde Ratten mit Pest zu infizieren, gewinnt die Annahme an Wahrscheinlichkeit, daß die Pest von Ratte auf Ratte durch Flöhe übertragen wird. Neuere Beobachtungen haben weiteres Material geliefert und erwiesen, daß die Flöhe auf pestkranken Ratten Pestbazillen in sehr großer Zahl im Magen haben. Die in Betracht kommenden Floharten sind Pulex cheopis, der Floh der Hausratte, Pygiopsilla ahalae (nach van Loghem bei der Pest auf Java) und Ceratophyllus fasciatus. Diese genannten Floharten beißen in hungrigem Zustand auch den Menschen, können also wohl als Überträger der Pest von Ratte auf Mensch in Frage kommen. Im übrigen sind aber gerade diese Übertragungswege noch nicht definitiv aufgeklärt. Weitere wichtige Beobachtungen über die Bedeutung der Rattenpest und der Rattenflöhe hat Svellengrebel mit einigen Mitarbeitern in Java gemacht. So wurde festgestellt, daß die Pest unter den Ratten schon lang verbreitet sein kann, ehe Erkrankungen bei Menschen vorkommen.

Für die Pestverbreitung kommen außer den verschiedenen Rattenarten gelegentlich noch andere Nagetiere in Frage. Bei der mandschurischen Pest wurden keine pestkranken Ratten gefunden. Deren Rolle beim Beginn der Seuche hatten die Tarbagane, eine sibirische Murmeltierart, übernommen. Die ersten Erkrankungen betrafen die Tarbaganjäger. Die rapide Weiterverbreitung ist genügend erklärt durch das Auftreten der epidemischen Lungenpest. Auch eine Pestübertragung durch einen von Hunden erwürgten Iltis, in dessen Fell später noch Pestbazillen nachgewiesen werden konnten, ist beobachtet. Daß auch noch andere Tiere, besonders Haustiere für die Pestübertragung in Frage kommen können, erscheint nicht ausgeschlossen, wenn darüber

auch die Meinung der erfahrenen Autoren nicht einheitlich ist. Während von russischer Seite die Möglichkeit der Übertragung durch Kamele. z. B. für die eigenartige Pest in Australien, oder durch Esel besonders betont wird, haben neue Untersuchungen amerikanischer Forscher diese Annahme nicht stützen können — also hier herrscht noch keine volle Klarheit.

Bazillenträger haben für die Weiterverbreitung der Pest, wenn sie überhaupt in Frage kommen. nur ganz untergeordnete Bedeutung. Es ist eigentlich nur ein Fall bekannt — der bereits erwähnte Krankenwärter —. der für das Vorkommen gesunder Pestbazillenträger angeführt werden kann, im übrigen wird immer wieder von autorativen Seiten betont und mit Beweisen belegt. daß derartige Keimträger bei Pest mindestens sehr selten sind.

Das Auftreten der Pest in den endemisch befallenen Bezirken zeichnet sich durch eine bemerkenswerte **Periodizität** aus. deren Ursache noch nicht klar zu erkennen ist. Die Mehrzahl der Erkrankungen und Todesfälle wird zu Ende des ersten und im zweiten Jahresviertel beobachtet. während die letzten Monate des Jahres oft ganz pestfrei bleiben. Jahresaufschreibungen der Pestfälle. wie sie u. a. für Formosa in den Jahren 1897—1910 (s. Dieudonné und Otto im Handbuch Kolle Wassermann. 2. Aufl.) angefertigt worden sind, geben ein auffallend gleichartiges Bild. In letzter Zeit wird dies Verhalten mit der Entwicklungszeit der Rattenflöhe in Verbindung gebracht. ein sicherer Beweis für diese Annahme ist noch nicht vorhanden. Auch die tieferen Gründe für das Auftreten der Lungenpest einerseits. der Beulenpest andererseits harren noch der Aufklärung. Französische Forscher glauben klimatische Einflüsse als Ursache annehmen zu sollen. In der Tat ist es auffallend. daß in kalten Gegenden vorwiegend Lungenpest auftritt und daß in heißen Gegenden die Häufung von Lungenpestfällen meistens in der kühlen Jahreszeit beobachtet wird.

Die **Bekämpfung der Pest** findet ihren stärksten Ausdruck in den prophylaktischen Maßnahmen. die alle Kulturstaaten zu ihrem Schutz anwenden. Durch diese soll dem ersten Eindringen der Pest und der weiteren Verbreitung entgegengewirkt werden. Dem ersten Ziel dient die Grenzüberwachung. besonders die Überwachung der Häfen und Schiffe. Eine große Rolle spielt dabei außer besonderen Quarantänemaßregeln die Ausrottung der Schiffsratten. wie sie jetz durch das Clayton-Gas oder das Nocht-Giemsasche Generatorgas durchgeführt wird. Neuerdings wird zur Rattenvertilgung das Cyanwasserstoffgas empfohlen. welches den beiden erwähnten Verfahren überlegen sein soll (Creel. Faget und Wrightson).

Einen Überblick über die Bekämpfungsmaßnahmen gibt die Zusammenstellung. wie sie bei Dieudonné und Otto sich findet:

I. In der pestfreien Zeit: dauernde systematische Rattenbekämpfung. besonders in den Hafenorten, Überwachung des Schiffsverkehrs. Einrichtung von Pestlaboratorien zur Ausführung von Untersuchungen und Ausbildung von Bakteriologen in der Pestdiagnose. ferner Impfstoff- und Serumgewinnung. Bereithaltung fliegender Laboratorien.

II. Zu pestbedrohten Zeiten:

1. Belehrung der Ärzte zwecks frühzeitiger Erkennung und bakteriologischer Sicherstellung der ersten Fälle.

2. Belehrung der Bevölkerung.
3. Anzeigepflicht aller Pestfälle, auch bei Pestverdacht.
4. Energische Ratten- und Ungezieferbekämpfung.

III. Zu Epidemiezeiten wie II., außerdem:
1. Isolierung der Kranken, Rekonvaleszenten und Verdächtigen.
2. Sachgemäße Desinfektion, speziell auch von Leichen und Kadavern, die am zweckmäßigsten verbrannt werden.
3. Schutzimpfungen (eventuell schon bei II.).
4. Obligatorische Leichenschau.

Haben die erwähnten Maßnahmen den Schutz der Allgemeinheit zum letzten Ziel, so soll der einzelne der Pestgefahr nicht schutzlos gegenüberstehen, sondern die als brauchbar erkannten Mittel anwenden. Schutzmasken und aktive Immunisierung. Schutzmasken sind seit der mandschurischen Lungenpestepidemie in Aufnahme gekommen, sie sollen Mund und Nase gegen die eindringenden Sputumtröpfchen abschließen. Welche von den verschiedenen empfohlenen Masken am geeignetsten sind, läßt sich wohl noch nicht sagen. Mit der Maske hat die moderne Wissenschaft eine Einrichtung, die schon vor mehreren Jahrhunderten bei den Pestärzten gebraucht wurde, in veränderter Form wieder übernommen. Sie hat nur bei der Pflege und Behandlung von Lungenpestkranken Wert, dagegen nicht bei reiner Beulenpest.

Die individuelle Schutzimpfung in Gestalt der aktiven Immunisierung hat, wie aus indischen und japanischen Berichten zu entnehmen ist, vielversprechende Erfolge gezeitigt und wird bei weiterem Ausbau eine wertvolle Bereicherung der Mittel zur Pestbekämpfung werden können.

Die **gesetzlichen Grundlagen** für die Bekämpfung der Pest ergeben sich für das Deutsche Reich durch das „Gesetz, betreffend die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten“ vom 30. Juni 1900 und die dazu erlassene „Anweisung des Bundesrates zur Bekämpfung der Pest“. Danach ist nicht nur jede Pesterkrankung, sondern auch jeder Verdacht auf Pesterkrankung meldepflichtig. In Österreich-Ungarn sind diesen ähnliche gesetzliche Bestimmungen erlassen. Für die Schweiz ist maßgebend die durch Bundesratsbeschluß erlassene „Verordnung, betreffend Maßnahmen zum Schutze gegen die Cholera und die Pest“ vom 4. Februar 1908.

Der Verkehr der Nationen untereinander richtet sich, soweit es sich um internationale Maßregeln zum Schutz gegen die Pest handelt, nach den Bestimmungen der internationalen Sanitätskonferenz zu Paris vom 3. Dezember 1903.

Literatur.

Dieudonné u. Otto im Handbuch der pathog. Mikroorganismen von Kolle u. v. Wassermann, 2. Aufl., Bd. IV.
The Journal of Hygiene, Plague Supplement 1912.
II. Tagung der Bakteriologen und Epidemiologen, Moskau, April 1912 (Schastnij, Padlewsky und Slatogoroff, Zabelotny, Stepanoff-Gaigorieff, Suraschewskaja). Ref. Zentralbl. f. Bakt., 1912.
Chick, Harriette and Martin, C. J. Journ. of Hyg., Vol. XI, p. 122—136.
Deminsky, J.. Westnik Obschtschestwennoi Gigieny etc. 1912, September.
Rau, Dtsch. med. Wochenschr. 1912 (Lungenpestepidemie in Südbrasilien).
van Loghem, J. J., Ned. Tydsch. v. Geneesk. 1912, 1. Teil, p. 200.
Bericht über die mediz. Statistik des Hamb. Staates f. d. Jahr 1911. Hamburg (Leopold Voss) 1912.

Newham, H. B., Notes on the examination of rats for plague. Journ. of London school. of trop. Med. 1911, Vol. I.
Remlinger, Peste au Maroc. Revue d'hygiène 1913, Tome XXXV, Nr. 1.
De Haan, J., Archiv f. Schiffs- und Tropenhygiene 1912, Bd. XVI, Heft 24, S. 862.
Klodnitzky, Zentralbl. f. Bakt. 1912, Abt. I, Bd. LXVI.
Markl, Bakteriol. Diagnose der Rattenpest. Zentralbl. f. Bakt. 1912, I. Orig., Bd. LXVII.
Grysez et Wagon, Comptes rend. Soc. de Biol. 1911, Bd. LXX, p. 647.
Aumann, Beobachtungen nach Salvarsaninjektion usw. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, S. 2166.
Dnjardin-Beaumetz et Mosny, Compt. rend. Acad. Science 1912, T. CLV, Nr. 4.
Studies on pneumonie Plague and Plague immunization. The Phillippine journal of Science 1912, Vol. VII.
Zupitza, Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. XV, S. 186—189.
Glen Liston, W., Report of the Bombay bacteriol. Labor. for the year 1911. Bombay (Government Central Press) 1912.
Giemsa, G., Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. XV, S. 461—468.
Matsuo, Über den Gazerespirator. Zentralbl. f. Bakt. 1912, I. Orig., Bd. LXV.
Broquet, Le masque dans la peste. Bull. Soc. de Pathol. exotique 1911, T. IV.
Murata, Zeitschr. f. Hyg. 1912, Bd. LXXIII.
Galli-Valerio, B., Bacterium pseudo-pestic murium n. sp. Zentralbl. f. Bakt. 1913, I. Orig., Bd. LXVIII.
Ders., Gleichzeitiges plötzliches Auftreten von Pestfällen bei Menschen und Eseln in demselben Gehöft. Zentralbl. f. Bakt. 1912, I. Orig., Bd. LXV.
Skschivan, Th. und Stschastny, S., Zentralbl. f. Bakt., Bd. LXI, Heft 7, S. 545.
Schreyer, Die Lungenpest in Nordchina. Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1013.
Berlin, H., Zentralbl. f. Bakt. 1914, I. Abt., Bd. I, S. 529.
Swellengrebel u. Hoesen, Zeitschr. f. Hyg. 1915, S. 436.
Creel, Faget u. Wrightson, Public Health Reports 1915, Vol. XXX, p. 3537.

Diphtherie.

Von

Professor Dr. **R. Scheller,**

Breslau.

Mit 3. Figuren im Text.

Geschichtliches.

Die Diphtherieerkrankung ist bereits seit langem, wahrscheinlich schon im Altertum, bekannt; genauere Kenntnis verdanken wir Bretonneau, der ihr den Namen Diphtheritis gab (*διφδερα*, die Gerbhaut). Bretonneau war der erste, welcher in dieser Erkrankung eine Krankheit sui generis sah. Der jetzt gebräuchliche Name Diphtherie, der auf die Allgemeinerkrankung neben den Lokalsymptomen hinweist, stammt von Trousseau.

Die Entdeckung des Diphtheriebazillus erfolgte im Jahre 1884 durch Löffler.

Die Entdeckung des Diphtherieantitoxins und damit die segensreiche Einführung des Diphtherieheilserums in die Behandlung der Diphtherie (1894) verdanken wir Behring.

Morphologie.

Der Diphtheriebazillus oder Corynebakterium diphtheriae ist ein schlankes, sanft gekrümmtes Stäbchen von wechselnder Länge (3—5 μ aber auch länger) und Dicke. Die Diphtheriebazillen, die frisch aus den Krankheitsprodukten gezüchtet sind, sind im allgemeinen zarter und kürzer als jene, die schon lange auf künstlichem Nährboden umgezüchtet sind; im Originalausstrich von Krankheitsprodukten und in frisch angelegten Kulturen sind die Enden der Stäbchen nur andeutungsweise angeschwollen, während bei künstlicher Umzüchtung die Bazillen länger werden und an ihren Enden sich ausgesprochene keulenförmige Auftreibungen zeigen (s. Fig. 1). Doch sind einerseits in jeder Kolonie Übergänge zu bemerken, andererseits zeigen die verschiedenen Rassen auch hierin ihre Eigenarten. Manche Autoren fassen die Keulenbildung sowohl wie auch die bei älteren Kulturen zu beobachtenden echten Verzweigungen als Degeneration auf. Dieses Vorkommen echter Verzweigungen läßt den Schluß zu, daß der Diphtheriebazillus zu den Streptotricheen gehört.

Manchmal findet man, und zwar hauptsächlich bei Nasendiphtherie und auch bei schweren Diphtherien, kurze, plumpe Diphtheriebazillen, welche sehr an Pseudodiphtheriebazillen erinnern, welche aber bei weiterer Umzüchtung typische Diphtheriebazillenform annehmen.

Diphtheriebazillen finden sich sowohl in Krankheitsprodukten als auch in Kulturausstrichen, meistens zu zweien aneinander gelagert entweder parallel oder wie zwei ausgespreizte Finger, oder V-förmig

Der Diphtheriebazillus ist sporenlos.

Im hängenden Tropfen konstatieren wir Unbeweglichkeit; zuweilen sehen wir endständige stark lichtbrechende Körnchen.

Färbbarkeit. Der Diphtheriebazillus ist mit allen Anilinfarben gut färbbar, besonders gut mit Löfflers alkalischen Methylenblau. Er ist grampositiv. Bereits bei der Färbung mit Methylenblau findet man besonders stark gefärbt die Enden der Bakterien. Diese endständigen Körnchen (metachromatische Polkörnchen oder Babes-Ernst-

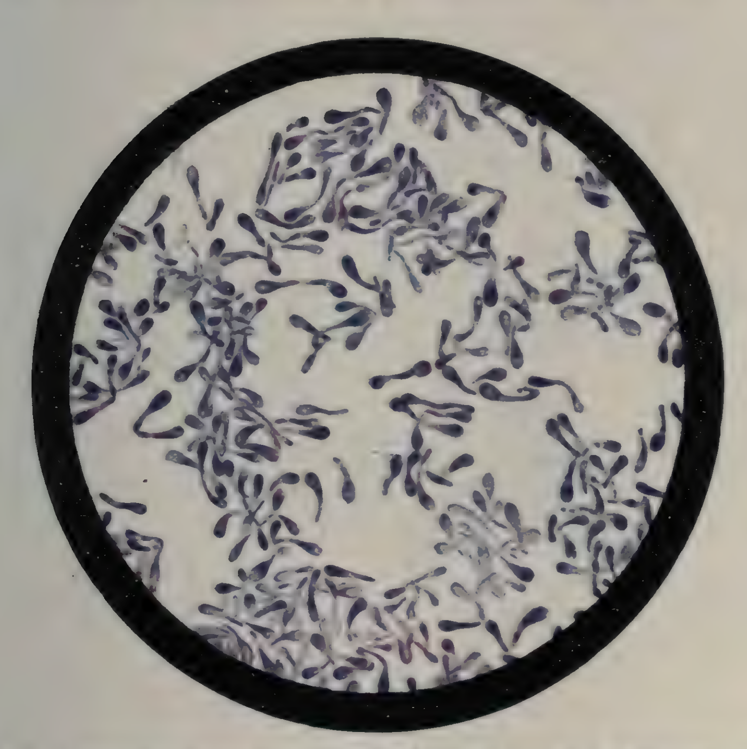


Fig. 1. Diphtheriebazillenreinkultur, durch lange Zeit auf künstlichen Nährböden gezüchtet mit Kristallviolett 1 : 10 000 aq gefärbt, in Wasser eingebettet. Vergr. 1000fach.

schen Körperchen) sind durch besondere Färbungen, unter welchen die M. Neissersche Färbung besonders charakteristische Bilder gibt, elektiv färbbar (s. S. 344). Sie werden nach Neisser schwarzblau gefärbt, während der übrige Bazillenleib durch Gegenfärbung mit Chrysoidin braungelb sich darstellt (s. Fig. 2).

Kulturelles Verhalten.

Der Diphtheriebazillus wächst am besten bei Sauerstoffzutritt; ohne Sauerstoff findet — und da nur unter gewissen Bedingungen — kümmerliches Wachstum statt. Er ist entwicklungsfähig zwischen

20 und 41°. Sein Temperaturoptimum liegt bei 35—37°. Er bevorzugt Nährböden von schwach alkalischer Reaktion.

Löfflerserum (s. S. 358) ist der beste Elektivnährboden für Diphtheriebazillen, da letztere auf dem Löfflerserum üppiger gedeihen als die meisten Begleitbakterien. Eine deutliche Vermehrung der Diphtheriebazillen findet bereits nach 6 Stunden statt, wie Klatschpräparate beweisen. Nach 12—16 Stunden sieht man bereits stecknadelkopfgroße, deutlich gewölbte, weiß bis weißgelbliche, kreisrunde Kolonien mit feuchtem Glanze. Das Aussehen der Kolonien auf Löfflerserum ist nicht charakteristisch.

Andere Elektivnährböden (s. S. 374 ff.).



Fig. 2. Diphtheriebazillenreinkultur nach M. Neisser gefärbt. Vergr. 1000fach.

Auf gewöhnlichem Agar findet nur langsames Wachstum statt. Nach 24 Stunden sind mit freiem Auge kaum sichtbare, feinste, durchscheinende Pünktchen zu konstatieren, bei weiterem Wachstum kann man zweierlei Arten von Kolonien, die freilich in ihren Eigenschaften zwischen einander Übergänge zeigen, bemerken, die einen sind etwas größer, flach, matt und haben einen unregelmäßigen Rand, die anderen sind kleiner, konvex, stark glänzend und kreisrund. Bei schwacher Vergrößerung sieht man die Oberflächenkolonien als runde oder ovale Gebilde mit unregelmäßig gezacktem Rande; die zentralen Partien sind oft erhaben und etwas gelblich, die Randpartien etwas dünner und weiß; die Oberfläche ist rauh und zeigt kleinste, sich netzförmig verzweigende Faserzüge. Die Koloniestruktur ist grobkörnig.

Auf Schrägagarröhrchen bildet sich ein grau-weißer, feiner, hauchartiger Belag.

Auf Glyzerinagar und Blutagar findet besseres Wachstum statt.

Auf Gelatine, die für den Diphtheriebazillus kaum mehr angewandt wird, ergibt sich ähnliches Wachstum wie auf Agar. Die Oberflächenkolonien sind gelblich weiß und matt glänzend. Im Gelatinestich sieht man schlechtes Wachstum. Die Gelatine wird durch den Diphtheriebazillus nicht verflüssigt.

Auf Kartoffeln, die ebenfalls nicht mehr zur Züchtung angewandt werden, wächst der Diphtheriebazillus makroskopisch kaum sichtbar. Man sieht nur einen weißlichen Glanz.

In Bouillon wächst der Diphtheriebazillus gut, meist körnig, sich in staubförmigen Gebilden an den Wänden niederschlagend und die Flüssigkeit klar lassend; manchmal jedoch ist die Bouillon diffus getrübt. Oft kommt ein Oberflächenhäutchen, bedingt durch das Sauerstoffbedürfnis des Diphtheriebazillus und dadurch begünstigtes Oberflächenwachstum vor.

In Milch wächst der Diphtheriebazillus üppig, ohne Gerinnung der Milch.

Biologie (Differenziernährböden).

Der Diphtheriebazillus bildet auf kohlehydratfreien Nährböden keine Säure, sondern Alkali. Bei Gegenwart gewisser Kohlehydrate ist Säureproduktion zu konstatieren. So wird bei Zusatz von Glyzerin, Traubenzucker und Milchzucker Säure abgespalten, während die Angaben betreffend die Säureabspaltung aus anderen Zuckerarten bis jetzt nicht einheitlich sind. Der Säurenachweis geschieht in Bouillon, die mit der betreffenden Zuckerart versetzt wird und zu welcher als Indikator Lackmus zugesetzt wird.

Gasbildung durch Diphtheriebazillen ist bis jetzt nicht beobachtet worden.

Der Diphtheriebazillus produziert das sogenannte Diphtheriegift oder Diphtherietoxin, über welches unten noch Näheres mitgeteilt wird.

Resistenz.

Der Diphtheriebazillus ist sporenlos; das besagt bereits, daß er gegen äußere Einflüsse nicht besonders widerstandsfähig ist.

Die Widerstandsfähigkeit des Diphtheriebazillus ist verschieden, je nachdem wir es mit Bazillen aus dem menschlichen Körper oder mit Reinkulturenbazillen zu tun haben. In Membranen die im Dunkeln gehalten wurden, blieben in Versuchen die Diphtheriebazillen 3½ bis 5 Monate am Leben; bei Beeinflussung durch Licht, Sommertemperatur und Feuchtigkeit war in den Membranen eine erhebliche Abkürzung der Lebensdauer der Diphtheriebazillen zu konstatieren. Sie sterben, im kleinsten Tröpfchen versprayt, schon nach 24 bis 48 Stunden ab. An Seidenfäden angetrocknet halten sie sich bis zu 86 Tage am Leben.

Licht tötet die Diphtheriebazillen schnell ab; in klaren Medien meistens bereits in 2—8 Stunden.

Erhöhte Temperaturen schädigen die Diphtheriebazillen rasch. Kulturbazillen werden bei feuchter Hitze bei 60° sehr schnell, bei

50° innerhalb 45 Minuten abgetötet. In der Milch werden sie durch 15 Minuten lange Erhitzung auf 60° sicher getötet. In den Membranen sind sie widerstandsfähiger und müssen daher einer einstündigen Erhitzung im strömenden Dampfe ausgesetzt werden. Gegen Kälteeinwirkungen sind die Diphtheriebazillen so gut wie unempfindlich.

Verhalten gegen Desinfizientien.

Die Diphtheriebazillen sind durch chemische Desinfektion sehr leicht abtötbar: 1‰ Sublimat tötet sie innerhalb 1 Minute, 1% Karbolsäure innerhalb 10 Minuten, 30—60% Alkohol innerhalb 1 bis 5 Minuten ab. 1% Wasserstoffsuperoxyd bewirkt in 3 Minuten Abtötung. Letzteres sowohl als auch die Löfflersche Mischung. 60 Teile Alkohol, 36 Teile Toluol und 4 Teile Liquor ferri sesquichlorati werden zur Abtötung der Diphtheriebazillen in der Rachenhöhle verwandt. Absoluter Alkohol ist als Desinfektionsmittel unwirksam. Formalindämpfe töten den Diphtheriebazillus schnell und sicher ab.

Verhalten zum Körper.

Eingangspforten.

Der Diphtheriebazillus dringt meistens durch die Schleimhäute der Atemwege in den menschlichen Körper ein. Als Eintrittspforte dient sowohl der Mund als auch besonders die Nase. Weitere Eintrittspforten sind die Bindehaut des Auges sowie die Schleimhäute der Harn- und Geschlechtswege. Auch durch die Haut kann der Diphtheriebazillus in den Körper eintreten (Hautdiphtherie), wenn kleine Epithelverletzungen vorliegen. Der Eintritt der Diphtheriebazillen in Wunden (Wunddiphtherie) ist früher oft beobachtet worden, jetzt gehören Wunddiphtherien zu ganz ausnahmsweisen Vorkommnissen.

Disposition.

Die Empfänglichkeit für die Diphtherieerkrankung ist eine allgemeine, ist an kein besonderes Lebensalter gebunden, wenn auch das Kindesalter — wahrscheinlich infolge der größeren Zartheit der Schleimhäute — von der Diphtherie bevorzugt wird und die Empfänglichkeit mit zunehmendem Alter abnimmt. Die Disposition schwankt auch bei ein und demselben Individuum oft innerhalb kurzer Zeiträume bedeutend, was durch die Tatsache bewiesen wird, daß Bazillenträger oft, nachdem sie längere Zeit ohne Schaden Diphtheriebazillen beherbergt haben, plötzlich an Diphtherie erkranken können. Die Disposition der Diphtherie wird erhöht durch andere ansteckende Krankheiten, von denen in erster Linie der Scharlach hervorgehoben ist. Die Widerstandsfähigkeit gewisser Individuen gegen Diphtherie hängt vielleicht von dem Umstande ab, daß bei manchen Personen schon normalerweise im Serum ein verhältnismäßig hoher Antitoxingehalt konstatiert werden kann.

Inkubation.

Die Inkubationszeit beträgt in den meisten Fällen 2—4 Tage, doch ist eine Inkubationszeit von 1 Woche ebenfalls nicht selten beobachtet worden. Längere Inkubationszeit findet sich scheinbar bei Bazillenträgern, die zunächst nur Bazillenbefund zeigen und dann

erst später erkranken, doch ist hier der Befund von Diphtheriebazillen im Rachenraum kein Beweis dafür, daß die Diphtheriebazillen tatsächlich sich als Parasiten im Körper befinden; sondern in diesen Fällen kann nur von einem zunächst saprophytischen Verweilen der Diphtheriebazillen im Rachenraume die Rede sein.

Krankheitsbild.

Wir müssen die lokale Erkrankung von der Allgemeinerkrankung trennen. Die Lokalerkrankung hat ihren Sitz hauptsächlich in der Nase und im Rachen. Die Rachendiphtherie wird meist durch einen initialen Schnupfen eingeleitet, der bereits eine spezifische Diphtherie ist, oft nur kurz dauert und schnell verschwinden kann. In den leichtesten Fällen von Rachendiphtherie sehen wir nur eine Rötung und Schwellung der Rachenschleimhaut; in anderen Fällen zarte häutchenartige Beläge auf einer oder beiden Tonsillen, welche sich nicht scharf von der umgebenden Schleimhaut abgrenzen. Diese zarten Beläge können verschwinden oder stärker werden, man sieht dann auf den geschwollenen, geröteten Tonsillen einen derben, weißen oder weiß-grauen oder weiß-gelblichen Belag, der auch auf die Uvula und die hintere Rachenwand übergreifen kann.

Die lokale Erkrankung der Nase kann entweder nur durch einen einfachen Schnupfen charakterisiert sein, oder es finden sich auch in der Nase diphtherische Membranen. Zu erwähnen ist hier die Rhinitis fibrinosa, eine chronische Nasenerkrankung, die durch Diphtheriebazillen hervorgerufen wird.

Der Lokalprozeß kann von der Nase und dem Rachen übergreifen auf die tieferen Atemwege, wobei nicht immer eine Kontinuität des Belags zu konstatieren ist. Während die Lokalprozesse in der Nase und dem Rachen, wenn man von den allgemeinen Erscheinungen der Diphtherie absieht, ziemlich belanglos sind, so führt die Kehlkopfdiphtherie (Larynxcroup) zu beträchtlichen mechanischen Störungen der Atmung, Larynxstenose, mit Atemnot und Erstickungssymptomen. Bei Weiterschreiten des Diphtheriebelags kommt es zu Diphtherie der Bronchien und Bronchiolen, sowie zu diffuser Lobulärpneumonie.

Durch Weiterschreiten des Prozesses entlang der Tuba Eustachii kann es zu einer diphtherischen Otitis media kommen, die aber auch hier und da scheinbar primär ohne nachweisbare Erkrankung der Nase und Mundschleimhäute entstehen kann. Man wird aber doch wohl für diese Fälle als Primärerkrankung eine vorangegangene larvierte Nasen- oder Rachendiphtherie anzunehmen haben. Die Conjunctivitis diphtherica ist klinisch von anderen Konjunktivalprozessen oft schwer zu unterscheiden, da neben der früher als für die Diphtherie charakteristisch angesehenen fibrinösen und gangränösen Formen bei der Bindehautdiphtherie auch andere Krankheitsbilder zu konstatieren sind. Übersehen wir das bis jetzt Gesagte, so können wir zusammenfassend sagen, daß die Diphtherie klinisch nicht immer charakteristisch verläuft und daß wir zur Diagnosestellung den Nachweis von Diphtheriebazillen für erforderlich halten müssen.

Die diphtherische Allgemeinerkrankung wird hervorgerufen durch das Gift des Diphtheriebazillus; sie äußert sich in geringem Fieber (38—39°), der Puls ist frequent oft klein, die Atmung beschleunigt, das Sensorium benommen, es besteht ein erhebliches Krankheitsgefühl.

Charakteristisch ist die häufige Schädigung des Nervensystems, die nach der scheinbaren Genesung noch zu Lähmungen führen kann. Diese postdiphtherischen Lähmungen — ausgenommen ist selbstverständlich die Herzlähmung — gehen meist restlos zurück.

Die Schwere der Allgemeinerkrankung hängt nicht von der Intensität des Lokalprozesses ab.

Pathologisch-anatomischer Befund.

Der pathologisch-anatomische Befund bei Diphtherieleichen ist nicht einheitlich; auch die pathologisch-anatomische Diagnose ist nur durch Nachweis des Diphtheriebazillus in den Erkrankungsherden einwandsfrei zu stellen; denn die für die Diphtherie früher als charakteristisch angesehene Pseudomembranbildung kann auch andere Ätiologie haben.

Fundstätten im Körper.

Die Diphtheriebazillen findet man stets am Ort des lokalen Erkrankungsherdes. Ihre Anwesenheit ist meist auf diesen Ort beschränkt und wir finden sie bei Membranbildung in der Membran, und zwar häufig in den tieferen Partien derselben. Die Prädilektionsstelle ist die Schleimhaut der Tonsillen, sehr häufig finden wir die Diphtherie auch auf der Schleimhaut des Rachenraumes sowie der Nase. Bei den anderen selteneren Lokalisationen der Diphtherie findet man den Diphtheriebazillus selbstverständlich an der erkrankten Stelle lokalisiert. Der Nachweis des Diphtheriebazillus im Blut gelingt beim Lebenden nur in den seltensten Fällen und deutet nur auf einen vorübergehenden Transport der Diphtheriebazillen durch das Blut, nicht aber auf eine Diphtheriebazillensepsis hin. Der Diphtheriebazillenbefund im Blut von Leichen ist zwar verhältnismäßig selten, jedoch häufiger als beim Lebenden zu konstatieren und auf ein agonales oder gar postmortales Eindringen von Diphtheriebazillen ins Blut zurückzuführen. In den Organen findet man Diphtheriebazillen in der Regel nicht. Neuestens will man den Diphtheriebazillus im Harn von Diphtheriekranken häufig konstatiert haben, eine Angabe, für welche noch die Bestätigung fehlt.

Der Diphtheriebazillus ist unter günstigen Untersuchungsbedingungen hier und da bereits vor Beginn der Erkrankung im Rachen- und Nasenraum gefunden worden. Er ist an den Lokalisationsstellen während der ganzen Dauer der Erkrankung nachweisbar; aber in der größten Zahl der Fälle sind auch noch nach der klinischen Genesung Diphtheriebazillen nachweisbar. Etwa drei Viertel der Fälle beherbergen ihre Diphtheriebazillen bis zu 3 Wochen, viele länger, einige sogar bis über 90 Tage. Es sind auch Diphtheriebazillenträger eruiert worden, die 2 Jahre und länger und solche die zeit ihres Lebens nach einer Diphtherieerkrankung Diphtheriebazillen beherbergen und ausscheiden. (Diphtheriebazillendauerausscheider.) Neben diesen Bazillenträgern kommen noch Bazillenträger aus der Umgebung des Kranken in Betracht, die ohne selbst zu erkranken, Diphtheriebazillen im Rachen und in der Nase kürzere oder längere Zeit beherbergen und ausscheiden. So fand R. Scheller bei systematischer Untersuchung etlicher Familien sogar, daß früher oder später alle Angehörigen der Diphtheriekranken vorübergehend Bazillenträger wurden, und daß einzelne noch Diphtherie-

bazillen zu einer Zeit ausschieden, da die früher Erkrankten schon diphtheriebazillenfrei waren. Wichtig ist der neuerdings erhobene Befund, nach welchem die Hauptausscheidungsstätte der Diphtheriebazillen — auch nach Rachendiphtherie — die Nasen sind.

Bemerkenswert ist es, daß der Diphtheriebazillus nur beim Diphtheriekranken und seiner Umgebung sich vorfindet, während bei gesunden Personen, die mit Diphtheriekranken nicht in Verbindung gekommen sind, Diphtheriebazillen nie nachweisbar sind.

Der Diphtheriebazillus ist also nicht ubiquitär.

Materialentnahme für Untersuchungsämter.

Das diphtherieverdächtige Material wird mittels eines Diphtherieentnahmeapparates (s. S. 380) entnommen, und zwar von der Stelle des Erkrankungsherdes. In Fällen wo Membranbildung vorliegt am besten unter Mitnahme von Membranteilen. Bei Diphtheriebazillenträgern erfolgt die Entnahme von der Tonsillenschleimhaut, aus der Nase eventuell von der Pharynxtonsille. Es ist darauf zu achten, daß mindestens 2 Stunden vor der Materialentnahme jedwede antiseptische Behandlung des Krankheitsherdes zu unterlassen ist, da sonst eine Hemmung des Bazillenwachstums die Folge sein kann. Es muß nach den jetzigen Kenntnissen verlangt werden, daß in jedem Falle — auch bei Rachendiphtherie — eine Materialentnahme aus den Nasen stattfindet, sowohl zum Zwecke der Diagnosestellung, als auch nach Ablauf der Erkrankung.

Die Versandgefäße sind schnellstens zum Untersuchungsamt, geschützt vor Licht, Feuchtigkeit und hohen Temperaturen, zu befördern.

Nachweis der Diphtheriebazillen.

Der Nachweis der Diphtheriebazillen erfolgt am besten in bakteriologischen Untersuchungsämtern, da hierfür eine ganz besondere Routine erforderlich ist. Das erste Erfordernis ist die sofortige Verarbeitung des eingesandten Materials.

Das Originalpräparat, hergestellt durch direkten Ausstrich mit dem Diphtherietupfer, bietet nur in ganz besonderen und seltenen Fällen von Rachen- und Nasendiphtherie die Möglichkeit einer Diphtheriediagnose, in der Regel aber wird man sich nicht auf die Durchsicht des Originalpräparates beschränken, sondern es ist immer der kulturelle Nachweis des Diphtheriebazillus vorzunehmen. Zu diesem Zwecke werden Löffler-Serumplatten mit dem eingesandten Diphtheriebazillentupfer bestrichen und bei 37° bebrütet. Diese Platten zeigen nach ihrer Bebrütung fast niemals Reinkulturen, sondern in den meisten Fällen Mischkulturen. Die erste Untersuchung der Platte kann bereits nach 5—6 Stunden erfolgen, und zwar werden Klatschpräparate mit Löfflers Methylenblau oder verdünnter Fuchsinlösung angefertigt. In einer großen Zahl der Fälle kann man bereits zu dieser Zeit aus der charakteristischen Form, somit aus der Lagerung der Bazillen, sowie durch ihre charakteristische Färbung (mit Methylenblau) bei positiven Fällen die vorläufige Diphtheriebazillendiagnose stellen. In diesen Fällen erscheint es oftmals notwendig, den Befund nochmals durch Untersuchung der mindestens 12stündigen Kultur zu kontrollieren, ebenso müssen die nach 6 Stunden negativen Fälle nochmals nach 12 Stunden untersucht werden, denn es geschieht häufig, daß auf nach 6 Stunden

negativen Platten nach 12 Stunden Diphtheriebazillen gefunden werden. Neuere Erfahrungen ergaben, daß bei Diphtherieerkrankungen erst der negative Befund nach 24 Stunden Bebrütung, bei gesunden Diphtheriebazillenträgern erst der negative Befund nach 48 Stunden Bebrütung der Platten beweisend ist. Die Untersuchung der Platten nach einer Bebrütungszeit von mindestens 12 Stunden erfolgt folgendermaßen: Man legt zwei Klatschpräparate auf vorher sterilisierten Deckgläsern an oder man macht auf zwei Objektträgern Ausstrichpräparate von der zu untersuchenden Platte. Sodann wird das eine Präparat nach der üblichen Fixation mit Löfflers Methylenblau oder verdünnter Fuchsinlösung, das andere mit Neisserscher Doppelfärbung gefärbt. Ergibt die einfache Färbung die charakteristische Form, Größe und Lagerung der Diphtheriebazillen und das Neisser-Präparat die typische Körnchenfärbung, so kann man in der überwiegend größten Anzahl der Fälle daraus die Diagnose Diphtherie stellen. Die Diagnose kann unterstützt werden durch den positiven Ausfall einer Gramschen Färbung. Die Diagnose ist zweifelhaft, wenn die Form der Diphtheriebazillen atypisch ist, ferner, wenn nur spärliche Diphtheriebazillen gefunden werden und außerdem immer, wenn es sich um Lokalisation der Erkrankung auf der Bindehaut des Auges, auf der Haut, Vulva, Vagina usw., wo häufig auch normalerweise diphtherieähnliche Bazillen vorkommen, handelt. In allen zweifelhaften Fällen wird eine Reinzüchtung des zweifelhaften Bazillus vorgenommen. Es werden durch Ausstriche von der Serumplatte aus auf Agar- bzw. Glyzerinagarplatten isolierte Kolonien dargestellt. Von diesen Kolonien werden Reinkulturen angelegt, aus deren Eigenschaften wir schon in den meisten Fällen die Diagnose Diphtheriebazillen stellen können. In noch immer zweifelhaften Fällen wird der Tierversuch am Meerschweinchen (s. im Abschnitte Tierpathogenität) ausgeführt, dessen positiver Ausfall beweisend ist:

1. Injektion von Kultur, eventuell
2. Injektion von Kultur und Diphtherieantitoxin,
3. die Römersche Intrakutanmethode (s. S. 797).

Dann können auch Agglutinationsversuche mit hochagglutinierenden Seris angestellt werden.

Schließlich wird — jedoch nicht mit sicherem Erfolge — die Säurebildung aus Zuckerarten zur Differenzierung der Diphtheriebazillen von den Pseudodiphtheriebazillen, die meistens keine Säure bilden, herangezogen.

Ausscheidungswege.

Die Diphtheriebazillen werden vom Kranken während und nach seiner Erkrankung mit den Se- und Exkreten der erkrankten Stellen ausgeschieden, also am häufigsten durch Rachen- und Nasenauswurf, seltener durch Tränen, Vaginalausscheidungen, Wundsekrete usw. Bei Bazillenträgern, die nicht erkrankt waren, findet die Verbreitung fast ausschließlich durch Rachen- und Nasenauswurf statt.

Tierpathogenität.

Die Diphtherie kommt bei Tieren nicht vor, ebensowenig sind Spontanübertragungen vom Menschen auf Haustiere beobachtet worden. Durch den Tierversuch kann das typische Bild einer allgemeinen Diphtherieerkrankung ebenfalls nicht erzeugt werden. Es

gelingt zwar durch Skarifikation der Schleimhaut mit nachträglicher Diphtheriebazilleninfektion, Membranbildung auf der Rachenschleimhaut von Affen, Hühnern, Tauben zu erzeugen, die auch im histologischen Bilde den Membranen, wie sie beim Menschen vorkommen, ähnlich sind und es gelingt auch beim Kaninchen durch Infektion der geöffneten Trachea mit Diphtheriebazillen typische Membranen zu verursachen, sowie auf der Konjunktiva des Kaninchens Prozesse hervorrufen, die der menschlichen Konjunktivaldiphtherie ähnlich sind. Allein es fehlt bei allen diesen Versuchen die für die menschliche Diphtherie charakteristische Tendenz der Membranen zur Ausbreitung. Auch andere Tiere, so namentlich Hunde, sind im Versuche für Diphtheriebazillen empfindlich. Auch Lähmungen werden bei Tieren, die nicht akut sterben, nach Diphtheriebazilleninjektion beobachtet.

Das für Infektionsversuche geeignetste Tier ist das Meerschweinchen und es wird daher für Versuche mit Diphtheriebazillen und zur Diagnose der Diphtheriebazillen fast ausschließlich verwendet.

Der Meerschweinchenversuch wird folgendermaßen angestellt: Von einer 24stündigen zuckerfreien Bouillonkultur werden 0,5—1 ccm — meistens genügt bereits 0,01 ccm — subkutan unter die Bauchhaut injiziert. Nach 12—24 Stunden bereits sind schwere Krankheitszeichen vorhanden; die Tiere sitzen ruhig, zeigen Freßunlust, sträuben die Haare, fühlen sich kalt an, die Injektionsstelle ist infiltriert, geschwollen und hochgradig schmerzhaft. Diese Schwellung dehnt sich im Laufe der folgenden Zeit weiter aus und unter starker Gewichtsabnahme, Temperaturabfall und meistens unter dyspnoischen Erscheinungen stirbt das Tier nach 2—4 Tagen. Bei der Sektion zeigt sich an der Injektionsstelle ein grau-weißes Infiltrat mit Rötung der Umgebung, eine Nekrose der Subkutis, sowie ein hämorrhagisch sulziges Ödem des Unterhautzellgewebes am ganzen Bauch. In den nekrotischen und infiltrierten Stellen der Subkutis findet man die Diphtheriebazillen. Die Lymphdrüsen am Halse, in der Achselhöhle und an der Schenkelbeuge sind hämorrhagisch infiltriert und geschwollen. Im Abdomen findet man ein seröses oder hämorrhagisches Exsudat. Ein sehr ausgedehntes Exsudat von derselben Beschaffenheit sieht man meistens auch an der Pleura und im Perikard. Fernerhin ist charakteristisch die Hyperämie der inneren Organe, welche auch Blutungen aufweisen, besonders die Hyperämie und die Hämorrhagien in den Nebennieren.

Bei schwach virulenten Diphtheriebazillenstämmen tritt an der Injektionsstelle durch Hautnekrose ein ausgedehntes Geschwür auf; die Tiere magern ab, was sich auch in der starken Gewichtsabnahme kundgibt. Der Tod erfolgt an Marasmus. Bei ganz vereinzelten Kulturen treten nach der Injektion typische Lähmungen auf.

Die Tierpathogenität ist nicht immer der Menschenvirulenz proportional. Nicht selten finden wir bei den schwersten Fällen schwach tierpathogene Stämme, während andererseits oft bei den leichtesten Diphtherien und bei gesunden Bazillenträgern die herausgezüchteten Stämme eine hohe Tierpathogenität zeigen. Ferner kommt es vor, daß bei denselben Krankheitsfällen oder bei ein und demselben Bazillenträger zu verschiedenen Zeiten Stämme von verschiedener Pathogenität gezüchtet werden. Beweisend für die Diagnose der Diphtheriebazillen ist also die Meerschweinchenpathogenität mit ihren charakteristischen Erscheinungen, nicht aber der Grad der Pathogenität.

Der Umstand, daß die Diphtheriebazillen auf den lokalen Herd, der Erkrankung und im Tierversuch auf das Gebiet der Injektionsstelle beschränkt bleiben, im Blute und in den Organen Diphtheriebazillen verhältnismäßig selten gefunden werden, läßt den Schluß zu, daß die Allgemeinerscheinungen, wie sie durch Diphtherieerkrankung und durch das Experiment hervorgerufen werden, wohl auf eine Giftwirkung zurückzuführen sind und nicht auf eine Beeinflussung des Organismus durch die Diphtheriebazillenleiber selbst. Schon Löffler hat bei seiner Entdeckung des Diphtheriebazillus die Ansicht ausgesprochen, daß ein spezifisches Gift, von den Diphtheriebazillen produziert, die allgemeine Diphtherieerkrankung bedingt. Er stellte durch Alkoholfällung aus einem Diphtheriebazillenglyzerinextrakt eine wasserlösliche Substanz dar, welche beim Meerschweinchen dieselbe Wirkung hervorruft, wie die lebenden Diphtheriebazillen selbst.

Roux und Yersin brachten als erste den Beweis, daß die Diphtheriegiftwirkung nicht an die Diphtheriebazillenleiber gebunden ist: das bakterienfreie Filtrat von Diphtheriebazillenbouillonkulturen ruft beim Meerschweinchen dieselbe Wirkung hervor wie die Diphtheriebazillenbouillonkulturen im ganzen. Da ès sich zeigte, daß die Diphtheriebazillenleiber selbst ungiftig oder nur wenig giftig sind, so ergibt sich daraus der Schluß, daß das Diphtheriegift von den Diphtheriebazillen sezerniert wird, daß also das Diphtheriegift ein echtes Toxin ist, nicht aber ein Endotoxin.

Bis jetzt ist es noch nicht gelungen, das Diphtheriegift chemisch rein darzustellen, wohl aber sind seine biologischen Eigenschaften eingehend studiert worden. Nicht jede Diphtheriebouillonkultur entwickelt gleichviel Gift in der Volumeinheit. Die Giftbildung hängt vom Diphtheriebazillenstamm ab, andererseits aber auch in hohem Maße von den Züchtungsbedingungen. Günstig beeinflußt wird die Giftproduktion durch Luftzufuhr zur Bouillon, die durch häufiges gelindes Schütteln bewirkt wird. Ferner beeinflußt ein Zusatz von 2—4% Pepton zur Bouillon die Giftbildung günstig. Säurebildung beeinträchtigt einerseits die Giftbildung und zerstört andererseits das bereits gebildete Gift Solche Säurebildung erfolgt in gewöhnlich hergestellter Bouillon, die einen wenn auch geringen Zuckergehalt hat. Um den im Fleische enthaltenen Zucker zu zerstören, läßt man vor der Bereitung der Bouillon zu Toxingewinnungszwecken das Fleisch leicht anfaulen, um so den Zucker gänzlich zu zersetzen.

Bereits 1—2 tägige Diphtheriebazillenbouillonkulturen sind toxisch, allein der Höhepunkt der Toxinbildung liegt zwischen dem 6. und 21. Tag. Das Diphtheriegift muß auf der Höhe seiner Entwicklung gewonnen werden, da sehr bald nach Erreichung des Höhepunktes eine Zerstörung des Toxins unter Toxoidbildung einsetzt. Daher wird von Zeit zu Zeit eine Probeentnahme zum Zwecke der Toxintitration vorgenommen. Die Darstellung des Diphtheriegiftes geschieht am besten nach der Methode von Ehrlich und Wassermann: Die Kulturen werden auf der Höhe der Toxinbildung durch ein doppeltes Papierfilter filtriert und dann mit Toluol zwei Finger hoch überschichtet. Eine Woche lang wird häufig und gründlich geschüttelt, wobei die Diphtheriebazillen sicher getötet werden. Statt Toluol verwendet man auch 0,5% Phenol oder 0,2—0,3% Trikresol. Dieses flüssige Diphtheriegift ist sehr labil, licht- und hitzeempfindlich; es wird bereits bei Erwärmung auf 58—60°

wesentlich abgeschwächt. Immerhin ist es, dunkel und kühl unter Toluol aufbewahrt, einige Monate in seiner Wirkung konstant.

Das getrocknete Diphtheriegift, welches man durch Eindampfen des flüssigen Giftes im Vakuum oder nach Fällung mit Kalziumphosphat gewinnt, ist haltbar und auch hitzebeständig. (Durch 20 Min. lange Erhitzung auf 100° nicht geschädigt.)

Injektion von tödlichen Dosen von Diphtheriegift ruft kurz nach der Injektion eine vorübergehende Temperaturerhöhung hervor, worauf dann ein Abfall unter die Norm einsetzt. Nach der Inkubationszeit von mindestens 8—12 Stunden treten außerdem dieselben lokalen Erscheinungen auf wie bei der Injektion von Diphtheriebazillen. Charakteristisch ist auch Haarausfall an der Injektionsstelle. Auch der Tod erfolgt innerhalb derselben Zeit. Werden untertödliche Dosen injiziert, so sehen wir häufig zwischen dem 10. und 30. Tage Lähmungen auftreten, welche an den Hinterbeinen beginnen, sodann aufsteigend die Vorderbeine, den Thorax, das Zwerchfell ergreifen und so den Tod durch Ersticken herbeiführen. Der Sektionsbefund der Diphtheriegifttiere ist der gleiche, wie jener Tiere, welche an Diphtheriebazilleninjektion zugrunde gegangen sind.

Bemerkenswert ist die Wirkung des Diphtheriegiftes auf den Blutkreislauf und das Nervensystem.

Wir sehen meistens eine Blutdrucksenkung, welche wahrscheinlich hervorgerufen ist durch eine primäre Schädigung des Herzmuskels. Eine derartige Herzmuskelschädigung ist vielfach nachweisbar. Das Diphtheriegift hat eine besondere Avidität zu den Nervenzellen, daher kommt es, daß bereits minimalste Mengen Diphtheriegift, wenn sie intrazerebral injiziert werden, typische Lähmungen hervorrufen. Ob das Diphtherietoxin in seiner Gesamtheit das Nervensystem angreift, oder ob, wie vielfach angenommen wird, nur eine Komponente (das Toxon) daran schuld ist, ist unentschieden. Kleinste Mengen Diphtheriegiftes ($^1/_{200}$—$^1/_{500}$ der tödlichen minimalen Dosis) können nachgewiesen werden durch Römers intrakutane Diphtheriegiftinjektion. Bringt man solche minimalste Dosen direkt in (nicht unter die) die Bauchhaut, so zeigt sich nach 24 Stunden eine Schwellung der Infektionsstelle, die nach 2—3 Tagen in Hautnekrose übergeht.

Diese Methode wird neuerdings von Neisser und Gins zur Diphtheriebazillendiagnose empfohlen, indem statt des Toxin lebende Diphtheriebazillen verwandt werden. Es soll so möglich werden, an ein und demselben Tiere gleichzeitig etliche Diphtheriebazillenstämme zu prüfen.

Immunität.

Das Diphtherietoxin erzeugt bei Erkrankungen und im Tierversuch das spezifische Diphtherieantitoxin, welches in das Blutserum und in die Milch übergeht und daselbst nachweisbar ist.

Zur Serumgewinnung wird fast ausschließlich das Pferd verwandt. Während man früher nach kurzer Vorbehandlung mit geringen Dosen den Pferden sehr große Diphtheriegiftdosen, welche eine starke Allgemeinreaktion hervorriefen, einverleibte (heroische Methode), ist man jetzt zur Injektion von kleinen Giftdosen in kürzeren Intervallen übergegangen (konservative Methode). Es zeigt sich, daß diese reaktionslose Immunisation ausgezeichnete Resultate gibt. Vielfach wird, um Schädigung des Versuchstieres zu vermeiden, die Immuni-

sation begonnen durch Injektion eines Gemisches von Diphtherietoxin und Diphtherieantitoxin (kombinierte Immunisation). Die Pferde beginnen mit der Antitoxinbildung am 6. Tage, das Maximum des Antitoxingehaltes wird bei weiterer Immunisation nach 3—5 Monaten erreicht, worauf dann trotz weiterer Immunisation ein Abfall des Antitoxingehaltes erfolgt.

Zum Zwecke der Serumgewinnung wird entweder das Pferd entblutet, oder bei häufiger Blutentnahme kann man ohne Schädigung des Pferdes einen Aderlaß von 4—8 l (aus der Vena jugularis) machen. Nach der Abscheidung des Serums, welche nach 1—2 Tagen vollendet ist, wird das Serum unter Zusatz von 0,5% Phenol oder 0,4% Trikresol, oder von Kampher steril abgefüllt.

Starkes Erhitzen (100°) zerstört schnellstens das Diphtherieantitoxin, welches auch durch Einwirkung von Licht und Luft stark geschädigt wird. Man muß daher das sterile Serum dunkel und unter Luftabschluß auf Eis bewahren.

A. v. Wassermann konnte im Blutserum bei ca. 60% gesunder Kinder und 85% aller erwachsenen Personen Diphtherieantitoxin nachweisen.

Der Organismus des Menschen zeigt also schon normalerweise häufig die Anwesenheit von Diphtherieantitoxin. Das Diphtherieantitoxin kann durch den Plazentarkreislauf von der Mutter auf das Kind übergehen und kann auch mit der Muttermilch, die Antitoxin enthalten kann, vom Säugling resorbiert werden. Der oftmals konstatierte, verhältnismäßig hohe Antitoxingehalt im Menschenserum hat auch vielleicht seine Erklärung in latenten Diphtherieinfektionen. Eine angeborene oder durch Erkrankung erworbene bakterizide Immunität ist so gut wie gar nicht nachweisbar.

Wertbestimmung des Diphtherieheilserums.

Ehrlich, der die Wertbestimmungsmethode einführte, geht von einem Diphtherieantitoxin aus, welches im Vakuum getrocknet und in besonderen Röhrchen in Gegenwart von Phosphorsäureanhydrid gehalten wird. Dieses Serum behält lange Zeit seine ursprüngliche Eigenschaften, daher auch seinen ursprünglichen antitoxischen Wert. Dieses Standardantitoxin dient als Maßstab (Testserum). Jedes neu zu prüfende Serum muß in seinem toxin-neutralisierendem Serumvermögen mit dem Testserum verglichen und so bewertet werden. Als Maßeinheiten führte Ehrlich ein die tödliche Diphtheriegiftdosis (Dosis letalis, D. L.) und die Diphtherieimmunitätseinheit (I. E.).

Unter D. L. verstehen wir diejenige kleinste Menge Diphtherietoxin, welche ein Meerschweinchen von 250 bis 300 g Gewicht bei subkutaner Injektion in 3—4 Tagen zu töten vermag (einfache Dosis letalis).

Unter der I. E. verstehen wir jene kleinste Menge von Antitoxin, welche im Reagenzglase 100 D. L. eines Diphtherietoxins, das Ehrlich bei seiner Prüfung verwandte, zu neutralisieren vermag, d. h. das Diphtherietoxin gänzlich entgiftet, so daß Injektionen dieses Gemisches von Meerschweinchen gänzlich reaktionslos vertragen werden.

Ein Normalserum ist ein Serum, das in 1 ccm gerade eine I. E. (Immunitätseinheit) enthält, oder von welchem

1 ccm imstande ist gegen 100 einfache tödliche Dosen zu schützen.

Ist ein für den Handel bestimmtes Serum auf seinen Antitoxingehalt zu prüfen, so nehmen wir ein Diphtheriegift, welches unmittelbar vor der beabsichtigten Serumprüfung durch das Standardtrockenserum auf seinen Giftwert geprüft wird. Die Auswertung dieses Giftes geschieht folgendermaßen: Das Standardserum wird in einer Mischung von gleichen Teilen 10%iger Kochsalzlösung und Glyzerin (jetzt mit $^2/_3$ Glyzerin + $^1/_3$ physiologischer Kochsalzlösung) in derartiger Verdünnung aufgelöst, daß etwa 4 ccm dieser Lösung gerade einer Immunitätseinheit entsprechen. Die Menge der angewandten Giftlösung, welche, mit einer Immunitätseinheit gemischt, eben noch ein Meerschweinchen von 250 g binnen 4 Tagen zu töten vermag, dient als Gifteinheit für die Prüfung des auszuwertenden Diphtherieheilserums. Das auf diese Weise genau auf seinen Toxingehalt geprüfte Gift nennen wir Testgift, die als Maßeinheit, wie eben beschrieben, ermittelte Menge des Giftes die Testgiftdosis.

Wenn wir z. B. ein als 150fach bezeichnetes Diphtherieserum auf seinen Wert zu prüfen haben, so nehmen wir 4 ccm einer Verdünnung dieses Serums 1:600 — diese 4 ccm müssen, falls die Fabrikangabe richtig ist, gerade eine Immunitätseinheit enthalten — und versetzen sie mit der Testgiftdosis. Kommt das Tier reaktionslos mit dem Leben davon, so hat das geprüfte Serum mindestens den von der Fabrik angegebenen Antitoxingehalt; geht das Tier erst nach 5—6 Tagen zugrunde, so ist das Serum hart an der Grenze des angegebenen Wertes: geht das Tier innerhalb 3—4 Tagen zugrunde, so ist das Serum nicht so stark, wie seitens der Fabrik behauptet worden ist.

Marx hat eine Methode zur Bestimmung der kleinsten Antitoxinmengen ausgearbeitet, ausgehend von der Tatsache, daß schon ganz kleine Diphtheriegiftdosen (0,1 der Dosis letalis) ein Ödem an der Impfstelle hervorrufen. Dieses Ödem kann durch Mischung mit kleinsten Antitoxinmengen verhindert werden. Die bereits besprochene intrakutane Methode Römers dient ebenfalls zum Nachweis kleinster Antitoxinmengen. Das Prinzip dieses Nachweises ist folgendes: Zur Neutralisation der kleinsten Giftmengen, welche bei der Intrakutaninjektion die typische Reaktion hervorrufen, genügen begreiflicherweise kleinste Antitoxinmengen. Durch Mischung von Diphtherieantitoxin mit minimalen eben noch wirksamen Diphtheriegiftdosen kann bei intrakutaner Injektion der Toxin-Antitoxinmischungen noch $^1/_{40000}$ I.E. mit Sicherheit nachgewiesen werden.

Diese Methode kann mit Erfolg zur Auswertung des Antitoxingehaltes normaler Menschensera verwandt werden.

Ehrlich benutzte die Wertbestimmung des Diphtherieheilserums auch zur Analysierung der Toxine.

Er führte zwei Grenzwerte ein: diejenige Giftdosis, welche durch eine Immunitätseinheit Antitoxin eben vollständig neutralisiert wird, Limes Null (L_0). Diejenige Giftdosis, welche mit einer Immunitätseinheit Antitoxin gemischt noch gerade einen solchen Giftüberschuß aufweist, daß das Gemisch ein Meerschweinchen innerhalb 4 Tagen zu töten vermag, heißt Limes Tod (L_+). Der L_+-Wert ist identisch mit der Testgiftdosis (s. oben). A priori müßte man annehmen, daß man, um eine neutrale Antitoxin-Toxin-Mischung L_0 tödlich zu machen, bloß die ein-

fache tödliche Dosis zusetzen müßte, daß also $L_{+}—L_{0} = D$ gleich zu setzen wäre mit der einfachen Dosis letalis. Die Versuche Ehrlichs ergaben ein überraschendes Resultat. Um eine freie tödliche Dosis zu erhalten (L_{+}) muß man zu dem neutralen Gemisch von Toxin + 1 I. E. Antitoxin (L_{0}), in den meisten Fällen ein Vielfaches der einfachen tödlichen Dosis zusetzen. $L_{+}—L_{0} = D > 1$ D. L.

Ehrlich nimmt an, daß an diesem paradoxen Phänomen ungiftige oder weniger giftige Substanzen schuld sein müßten, welche zu dem Antitoxin eine geringere Avidität (Bindungsenergie) besitzen als das Toxin. Sind in einer neutralen Gift-Gegengiftmischung m-Toxine und n-Toxone — so nennt Ehrlich diesen weniger aviden Körper — an Antitoxin gebunden, so wird jeder weitere Zusatz von Toxin das weniger avide Toxon in Freiheit setzen und selbst von dem noch freien Antitoxin gebunden werden. So lange noch gebundenes Toxon da ist, kann man noch Toxin zusetzen, ohne daß Toxinwirkung auftritt. Erst wenn alles Toxon aus seiner Verbindung gedrängt ist, ist kein Antitoxin mehr verfügbar. Erst von jetzt wird weiterer Toxinzusatz Giftwirkung entfalten. Um also eine freie D. L.-Toxin zu erhalten, müssen n-Toxin + D. L.-Toxin zugesetzt werden.

Dieses Toxon (auch Epitoxoid genannt) ruft nach Ehrlich die Lähmungserscheinungen hervor und ist in jedem Diphtheriegift in geringeren oder größeren Mengen neben dem Toxin primär präformiert. Das Diphtheriegift ist also ein komplexer Körper.

Die Tatsache, daß das Diphtherieantitoxin spezifisch ist und deshalb nur das Diphtheriegift neutralisiert, wird auch zur Differenzialdiagnose der Diphtheriebazillen herangezogen. Werden die Krankheitserscheinungen, welche diphtherieverdächtige Bazillen oder ihr Gift im Tierversuche hervorrufen, durch Diphtherieantitoxin verhütet, so kann man daraus schließen, daß die fraglichen Bazillen Diphtheriebazillen sind.

Unwirksamkeit des Diphtherieantitoxin spricht gegen den Diphtheriebazillencharakter der untersuchten Bazillen.

Neben der antitoxischen Immunität treten die anderen Schutzkörper normalerweise vollständig in den Hintergrund. Eine bakterizide Immunität gegenüber den Diphtheriebakterien besitzt der normale menschliche Organismus nicht und auch während und nach der Erkrankung sind beim Menschen bakterizide Substanzen nicht oder nur in geringen Mengen zu konstatieren. Durch künstliche aktive Immunisierung mit Mischungen von Diphtheriebazillen und Antitoxin versuchte man Bakterizidie zu erzeugen, mit welchem Erfolge bleibt bis jetzt zweifelhaft.

Der Diphtheriebazillus erzeugt auch Agglutinine. Hoch agglutinierende Sera werden gewonnen, indem man Pferden zunächst abgetötete Diphtheriebakterien mit Diphtherieantitoxin, später abgetötete Diphtheriebazillen allein in steigenden Dosen injizierte. Man gewinnt so Sera bis zu einem Titer von 1:10000. Man muß aber vor dem Agglutinationsversuch dafür sorgen, daß eine gleichmäßige Diphtheriebazillenemulsion zustande kommt, was einige Schwierigkeiten bereitet. Es geschieht dies nach Lubowski am besten, wenn man den Bakterienrasen von der Serumoberfläche abschabt und in einem Kölbchen, in welchem sich sterile gänzlich reine Glasperlen befinden, mit physiologischer Kochsalzlösung aufschwemmt und einige Zeit kräftig

schüttelt. Wenn man die noch bestehenden Klümpchen absetzen läßt, bildet sich eine homogene Emulsion, welche man durch vorsichtiges Abpipettieren zu Agglutinationsreaktionen benutzen kann. Das mit Diphtheriebazillen hergestellte Serum agglutiniert nur Diphtheriebazillen, niemals Pseudodiphtheriebazillen, Xerosebazillen usw., ist daher differentialdiagnostisch mit Erfolg verwendbar.

Immunisierung, spezifische Therapie.

Die aktive Immunisierung des Menschen tritt bei der Diphtherie völlig in den Hintergrund, vereinzelt wurde die Vakzination mit abgetöteten Diphtheriebazillen versucht zum Zwecke der Entkeimung der Diphtheriebazillenträger und zur Heilung von chronischen Diphtherieerkrankungen (Rhinitis fibrinosa). Die verschiedentlich mitgeteilten Erfolge müssen vor der Hand noch angezweifelt werden.

Der Entdeckung des Diphtherieantitoxins durch Behring verdanken wir die so segensreiche Diphtherieheilserumbehandlung (passive Immunisierung), die seit 1894 in allen Ländern durchgeführt wird. Daß die Serumbehandlung bei der Diphtherie tatsächlich den gerühmten Erfolg hat, geht aus der Tatsache hervor, daß in allen Ländern mit der Einführung der Serumbehandlung wie mit einem Schlage die Diphtheriesterblichkeit ganz enorm sank (trotz gleichbleibender oder steigender Erkrankungsziffer). Besonders wurde beobachtet, daß die schweren Fälle der Diphtherie so gut wie ganz verschwanden und nur dort konnten die alten Formen des malignen deszendisierenden Krupps und die schwersten Allgemeinerscheinungen der Diphtherie beobachtet werden, wo Diphtherieheilseruminjektion entweder ganz unterlassen worden waren, oder wo zu spät eine Injektion vorgenommen worden war. Neben den statistischen Daten beweist auch die klinische Beobachtung die Bedeutung des Diphtherieheilserums für den Verlauf des einzelnen Falles, indem meistens zwischen der Zeit der Injektion und der Zeit des Abfalles der klinischen Erscheinungen ein nachzuweisender Parallelismus besteht und indem fast unmittelbar nach der Injektion in den meisten Fällen ein Stillstand in dem bis dahin konstatierten Weiterschreiten der lokalen Erkrankungsherde zu verzeichnen ist.

Bedingung für den Erfolg der Diphtherieheilserumbehandlung ist eine möglichste frühzeitige Injektion genügend hoher Dosen. Je frühzeitiger wir das Antitoxin einverleiben, um so eher können wir erwarten, daß verhältnismäßig wenig Gift an lebenswichtige Zellen gebunden ist, und daß die Hauptmenge des sich bildenden Giftes gewissermaßen in statu nascendi abgefangen und unschädlich gemacht wird. Deshalb soll man in Fällen, in welchen die klinischen Symptome für Diphtherie sprechen, nicht den Ausfall der bakteriologischen Untersuchung abwarten, sondern möglichst frühzeitig die Serumbehandlung einleiten. Bei frischen Fällen werden 1500—3000 I. E. injiziert, bei vorgeschritteneren Fällen muß man größere Dosen anwenden. Sogar postdiphtherische Lähmungen werden nach Berichten der Heubnerschen Schule durch intravenöse Injektion von 80000—100000 I. E. geheilt.

Es ist großer Wert darauf zu legen, daß möglichst hochwertige Sera für die Diphtheriebehandlung genommen werden, da dann bereits kleine Serummengen genügen. Denn die Verwendung kleiner Serum-

mengen setzt die Gefahr eventueller anaphylaktischer Erscheinungen wesentlich herab.

Die Applikationsweise des Serums ist meistens die subkutane Injektion. Jedoch ist die intravenöse und intramuskulöse Einspritzung des Diphtherieheilserums der subkutanen vorzuziehen und namentlich dort geboten, wo es sich in schweren Fällen empfiehlt, die Antitoxine möglichst schnell in die Blutbahn und an die lebenswichtigen Zentren zu bringen.

Die prophylaktische Seruminjektion findet weiter unten ihre Besprechung.

Spezielle Epidemiologie.

Die Diphtherie wird in allen Weltteilen beobachtet; sie ist eigentlich überall endemisch; die ursprüngliche Heimat der Seuche ist nicht bekannt.

Lokale Entstehung der Diphtherie.

Als Infektionsquelle für die Ansteckung der Diphtherie kommt ausschließlich der Mensch in Betracht, und zwar, wie bereits erwähnt, nicht nur der Kranke und der auch leichtest Erkrankte, sondern Infektionsquellen können auch gesunde Menschen werden, die entweder nach einer Diphtherieerkrankung die Bazillen vorübergehend (Bazillenträger) oder dauernd (Dauerausscheider) beherbergen und ausscheiden, ferner aber auch Menschen, die, zur Umgebung eines Kranken gehörig von demselben die Diphtheriebazillen erworben haben und dieselben, ohne selbst zu erkranken, auf andere übertragen können (Nebenträger).

Die Austrittspforten, durch welche der Krankheitserreger den Menschen verläßt, sind — abgesehen von den selteneren Lokalisationen — der Mund und die Nase, durch welche die Pseudomembranen oder der diphtheriebazillenhaltige Auswurf aus den höheren oder tieferen Atemwegen in die Umgebung gelangen. Die hauptsächlichste Übertragungsweise bei der Diphtherie ist die Übertragung von Mensch zu Mensch oder die direkte Übertragung. Besonders wichtig aber für die Ansteckung an Diphtherie ist die Tröpfcheninfektion (Flügge).

Beim Husten, Nießen, Sprechen können direkt Teile von Pseudomembranen oder diphtheriebazillenhaltigem Auswurf in die Atemwege eines in der Umgebung befindlichen Menschen gelangen.

Minder häufig als die direkte Übertragung ist für die Verbreitung der Diphtherie eine indirekte Übertragung verantwortlich zu machen. Eine derartige indirekte Übertragung findet statt durch Eß- und Trinkgeschirr, Bücher, Spielzeug, Wäsche und andere Gebrauchsgegenstände. Von Nahrungsmitteln ist der wichtigste Überträger die Milch. Bei Infektion durch Milch sind oft explosionsartig auftretende Epidemien, die den ganzen Konsumentenkreis des Milchbetriebes umfassen, zu beobachten.

Prophylaxe.

1. Allgemeine Prophylaxe.

Die wichtigste Maßnahme zur Vorbeugung der Diphtherie ist die frühzeitige Erkennung der Diphtheriekranken und der gesunden Bazillenträger. Da die Diphtherieerkrankung keine im

klinischen Sinne einheitliche Erkrankung ist, die Diphtherie unter den verschiedensten Formen verlaufen kann, andererseits auch klinisch als Diphtherie verlaufende Erkrankungen nicht immer ätiologisch als Diphtherie anzusprechen sind, können wir deshalb als Diphtherie nur eine Erkrankung auffassen, welche durch den Diphtheriebazillus hervorgerufen ist. Da die Ätiologie die einzige Grundlage für Behandlung und Prophylaxe ist, so müssen wir als Vorbedingung für alle gegen die Diphtherie von uns zu treffenden Maßnahmen die bakteriologische Diagnose der Diphtherie ansehen. Je früher diese bakteriologische Diagnosestellung der Diphtherieerkrankung erfolgt, um so mehr Sicherheit ist für einen Erfolg unseres therapeutischen und prophylaktischen Eingreifens gegeben. Es muß deshalb verlangt werden, daß in jedem Falle einer fieberhaften Schleimhauterkrankung der oberen Luftwege, ob sie das Bild einer typischen Diphtherie oder einer atypischen Erkrankung gibt, ob sie schwer, mittelschwer, leicht oder leichtest in Erscheinung tritt, sofort schon im ersten Beginne eine bakteriologische Diagnosestellung angestrebt wird. Einerseits werden dadurch die Erkrankungen in ihrem Beginne erkannt und der Erfolg der Serumtherapie, die ja möglichst frühzeitig einzusetzen hat, nach zwei Richtungen hin begünstigt: erstens wird die Diphtherie schnell zur Besserung gebracht und dadurch das Auftreten von schweren Fällen mit hoher Mortalität vermieden, zweitens wird durch die Frühbehandlung der Diphtherie und durch die dadurch bedingte Abkürzung der Erkrankung die Verbreitung der Diphtherie eingeschränkt. Andererseits werden wir um so schneller, je früher wir den Diphtherieprozeß erkannt haben, in der Lage sein, unsere prophylaktischen Maßnahmen (Isolation, Desinfektion usw.) zu treffen und dadurch die Verbreitung der Diphtherie bereits im Keime zu hemmen. Besonders wichtig ist die bakteriologische Untersuchung der Leicht- und Leichtesterkrankten, da, abgesehen davon, daß sie sonst der Diagnosestellung entgehen, gerade diese Kategorie, zumeist nicht bettlägerig, besonders für die Verbreitung der Diphtherie verantwortlich zu machen ist. Die Maßnahmen bei diesen Leichterkrankten liegen, soweit sie selbstverständlich eine spezifische Behandlung einschließen, auch im Interesse dieser Kranken, da einerseits immerhin ohne Serumtherapie ein Schwererwerden des Falles möglich ist, andererseits auch bei nicht behandelten leichtesten Diphtheriefällen postdiphtherische Lähmungen nicht zur Seltenheit gehören.

Für die Erforschung der gesunden Bazillenträger (Nachuntersuchungen bei Hauptbazillenträgern, Auffindung von Nebenbazillenträgern in der Umgebung des Kranken bzw. Hauptbazillenträgers) ist die bakteriologische Untersuchung das einzige und unerläßliche diagnostische Mittel.

Die bakteriologische Untersuchung auf Diphtheriebazillen findet in den bakteriologischen Untersuchungsämtern und sonstigen Zentraluntersuchungsstellen statt, welche vom Staate zum Zwecke der bakteriologischen Untersuchung ansteckender Krankheiten eingerichtet sind. Diese Zentralisation der Diphtherieuntersuchungen ist schon wegen der großen Anforderungen, welche sie an die Schulung des Untersuchers stellen, geboten.

Die zur Entnahme und Versendung von Diphtherie verdächtigem Material dienenden, bereits andern Orts beschriebenen Gefäße müssen

unentgeltlich in den Apotheken und bei den beamteten Ärzten vorrätig sein und durch die Post kostenlos befördert werden. Wesentlich ist eine sachgemäße Entnahme des infektiösen Materials, welche im allgemeinen nur der Arzt vornehmen soll. Bei Nachuntersuchungen kann eventuell einer eigens zu diesem Zwecke geschulten Person (Desinfektionsschwester, Kreisdesinfektor usw.) die Entnahme unter der Verantwortung des Arztes überlassen werden. Eine genaue Ausfüllung der den Entnahmeapparaten beigegebenen Fragebogen ist für die bakteriologische Untersuchung und die epidemiologische Verwertung des Materials unerläßlich.

Abgesehen davon, daß, wie bereits erwähnt, jede zweifelhafte Nasen- und Rachenerkrankung, auch wenn sie klinisch nicht diphtherieverdächtig ist, der bakteriologischen Untersuchung zugänglich gemacht werden muß, ist auch eine bakteriologische Untersuchung der Umgebung geboten. Fernerhin ist jeder Diphtheriefall auch nach seiner Genesung und jeder Bazillenträger in der Umgebung des Kranken oder Krankgewesenen solange als ansteckungsfähig zu betrachten und einer regelmäßigen bakteriologischen Kontrolle zu unterwerfen, bis mindestens drei innerhalb von 3—5tägigen Zwischenräumen aufeinanderfolgende Untersuchungen das Fehlen von Diphtheriebazillen ergeben haben.

Der Erkrankte ist zu isolieren, und zwar auch bei bloßem Diphtherieverdacht und noch vor Ausfall der bakteriologischen Untersuchung. Am besten erfolgt die Isolation in einem Krankenhause, und zwar solange nur Diphtherieverdacht besteht, in einem Beobachtungszimmer, wo keinerlei andere Kranke sich befinden; erst nachdem durch bakteriologische Untersuchung die Diagnose Diphtherie festgestellt ist, kann die Isolation auf der Diphtherieabteilung des Krankenhauses erfolgen. Da die Diphtherie hauptsächlich durch Tröpfcheninfektion verbreitet wird, so kann man in Notfällen (Kriegs- und Feldlazaretten usw.) eine wirksame Isolierung des Diphtheriekranken inmitten anderer Kranker durch Improvisation einer 2 m hohen Scheidewand (aus Stoff usw.) bewerkstelligen, vorausgesetzt, daß die noch zu besprechende fortlaufende Desinfektion sorgfältig durchgeführt wird und eine Übertragung durch das Personal verhütet wird. Sehr bewährt hat sich auch in Kinderkrankenhäusern das sogenannte Boxensystem, bei dessen Anwendung in einem großen Saale durch 2 m hohe Glaswände jeder Bettraum vom Saale und den übrigen Betten abgeschlossen wird, eine Maßnahme, welche bei der Durchführung der sonstigen Vorschriften es ermöglicht, in demselben Saale die verschiedensten ansteckenden Krankheiten, ohne daß Übertragungen vorkommen, unterzubringen.

In der Wohnung des Erkrankten kann die Isolation nur dann erfolgen, wenn wenigstens ein besonderes Zimmer, durch welches Angehörige nicht durchgehen müssen, am besten mit eigenem Eingange vom Flur, vorhanden ist, und wenn jedes Zusammenkommen mit Kindern mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Die fortlaufende Desinfektion am Krankenbette, welche streng durchzuführen ist, erstreckt sich auf sämtliche infektiösen Ausscheidungen des Kranken, sowie alle Gebrauchsgegenstände desselben, wie Eß- und Trinkgeschirr, Rachentupfer, Wäsche, Spielzeug, Bücher usw. Kein Gebrauchsgegenstand, sowie keine Person darf undesinfiziert das Krankenzimmer verlassen.

Sowohl bei vereinzelten Fällen als auch besonders bei Epidemien. ist die wichtigste Maßnahme die Eruierung und Unschädlichmachung der Bazillenträger. Epidemien in Krankenhäusern sind häufig zurückzuführen auf Pflegepersonen, welche sich als Diphtheriebazillenträger entpuppen, ebenso muß bei Epidemien in Kinderasylen eine Durchuntersuchung aller Kinder, Wirtschafts- und Pflegepersonen auf Diphtheriebazillen und eine Entfernung sämtlicher Bazillenträger erfolgen. wie auch bei Epidemien in Schulen, Truppenteilen u. dgl. die Epidemie zum Stillstand gebracht werden kann durch Ausschaltung der Diphtheriebazillenträger, wobei eine lückenlose Untersuchung sämtlicher Personen Vorbedingung ist.

Eine Isolierung der gesunden Bazillenträger kann nur bei Anstalts- und Truppenepidemien erfolgen. Im übrigen wird eine Isolierung der gesunden Bazillenträger nur ausnahmsweise möglich sein. Aus Nahrungsmittelbetrieben wird man aber die Bazillenträger entfernen müssen. namentlich aus Molkereien, wo sie besonders gefährlich werden können. Erkrankte Kinder, sowie die Geschwister erkrankter Kinder werden solange vom Schulbetriebe ferngehalten werden, als bei den Erkrankten der einem ihrer Angehörigen noch Diphtheriebazillen gefunden worden sind. Das gleiche gilt für Lehrer bei Diphtherieerkrankungen in ihrer Familie. Bei Bekämpfung von Epidemien in geschlossenen Anstalten. Schulen. Truppenteilen usw. und gleichzeitig ausgebreiteter Epidemie in der Bevölkerung wird für den dauernden Diphtherieschutz innerhalb der Anstalten usw. eine Untersuchung sämtlicher neuhinzukommender Personen notwendig sein. In Krankenhäusern, Kinderasylen u. dgl. ist überdies eine in regelmäßigen Zeitabständen sich wiederholende Untersuchung des Pflegepersonals erforderlich. Bei gehäuften Erkrankungen in einer Schule ist diese zu schließen.

Unerläßlich für die Bekämpfung der Epidemien ist auch eine häufig am Tage zu wiederholende Desinfektion der Nasen- und Mundhöhle (s. bei individueller Prophylaxe) sämtlicher kranker und gesunder Diphtheriebazillenträger. So wenig sicher auch die Desinfektion entkeimend wirkt, so sind dennoch die antiseptischen Lösungen imstande. die an der Oberfläche befindlichen Diphtheriebazillen — und diese kommen ja für die Ansteckungsverbreitung unmittelbar in Betracht — abzutöten. bzw. in ihrer Entwicklungsfähigkeit zu hemmen. und so die Verbreitung der Ansteckung zu verhüten.

Neben der fortlaufenden Desinfektion. welche sowohl am Krankenbette. als auch bei gesunden Bazillenträgern unerläßlich ist. ist eine Schlußdesinfektion vorgeschrieben. Sie besteht einerseits aus einer Desinfektion der Gebrauchsgegenstände durch Kochen bzw. Chemikalien, andererseits aus einer Raumdesinfektion durch Formalindämpfe.

Wichtig ist, daß der Arzt lückenlos der gesetzlichen Anzeigepflicht (s. unter gesetzlichen Bestimmungen) nachkommt. und zwar in jedem Falle — auch bei leichten und atypischen Erkrankungen —. wo die bakteriologische Untersuchung das Vorhandensein von Diphtheriebazillen ergeben hat.

2. Individuelle Prophylaxe.

Die prophylaktischen Seruminjektionen sind in früheren Jahren in sehr großem Umfang ausgeführt worden. Verschiedene Momente sprechen aber gegen eine allgemeine Durchführung der prophylaktischen

Seruminjektion. Zunächst ist zu bemerken, daß durch passive Immunisierung einverleibte Antitoxine nur ganz kurze Zeit im Organismus verbleiben und daß sie als Fremdstoffe bereits nach 2—3 Wochen vollständig aus dem Körper verschwunden sind. Fernerhin ist zu bedenken, daß die erstmalige Diphtherieheilseruminjektion zwar meistens ohne besonders schwere Erscheinungen verläuft, daß aber durch sie immerhin eine zweite Injektion, welche bei einer späteren Diphtherieerkrankung notwendig werden kann, wenn auch selten, schweren anaphylaktischen Shock hervorrufen kann. Andererseits liegt in den meisten Fällen keine besondere Notwendigkeit für die prophylaktische Immunisierung vor, da eine bakteriologische Frühdiagnose und mit ihr eine rechtzeitige spezifische Therapie möglich ist. Da also die prophylaktische Serumbehandlung nur ganz vorübergehenden Schutz bietet, und andererseits die Einverleibung des artfremden Eiweißes immerhin ein nicht zu unterschätzender Eingriff ist, und da wir, wie bereits gesagt, in den meisten Fällen einerseits die Verbreitung der Diphtherie durch Eruierung der Infektionsquelle eindämmen können, andererseits bei rechtzeitiger Diagnosestellung und frühzeitiger Injektion die Diphtherieerkrankung gefahrlos verläuft, so werden wir die prophylaktische Seruminjektion nur auf einen ganz kleinen Kreis von Fällen beschränken, und zwar nur dort anwenden, wo es sich um eine räumlich und zeitlich beschränkte Infektionsgefahr handelt. (Kinderasyle, Kinderkrankenhäuser. Gefängnisse, eventuell innerhalb einer Familie usw.)

Die für die prophylaktische Seruminjektion empfohlene Dosis beträgt 250—500 Immunitätseinheiten.

Neuerdings hat v. Behring eine prophylaktische Immunisierung mit Toxin- und Antitoxingemisch vorgeschlagen.

Von besonderer Bedeutung ist für die Bekämpfung der Diphtherie die Mund- und Nasenpflege sowohl bei den kranken und gesunden Bazillenträgern, wie auch bei der übrigen Bevölkerung überhaupt. Freilich stößt eine Mund- und Nasendesinfektion bei Diphtheriekranken und Diphtheriebazillenträgern auf gewisse Schwierigkeiten, da die Diphtheriebazillen sich oft in der Tiefe von Schleimhautlakunen befinden, in welche das Desinfektionsmittel nicht eindringt.

Unter den empfohlenen Desinfektionen ist hervorzuheben das Verfahren von Naether, der zunächst mit 1%igem kohlensaurem Ammoniak eine Lösung des Rachenschleimes vornimmt, und hierdurch erzielen will, daß eine darauffolgende Desinfektion mit einer 10%igen Lösung des käuflichen Wasserstoffsuperoxyds auch in den tieferen Partien wirksam ist. Löffler empfiehlt folgendes Verfahren: zunächst Gurgeln mit Wasserstoffsuperoxyd, damit durch die entstehende Schaumbildung die Diphtheriebazillen aus den Tiefen herausgerissen werden. Hieran anschließend Desinfektion mit einer Mischung von Alkohol 60 ccm, Toluol 36 ccm, Liquor ferri sesquichlorati 4 (oder auch Alkohol 60 ccm, Liquor ferri sesquichlorati 4, Menthol 10 g in 36 ccm Toluol).

Ferner ist vielfach lokale Behandlung mit Pyocyanase angewandt worden. Schließlich sei erwähnt, daß auch lokale Behandlung mit agglutinierendem Diphtherieserum in Pulverform empfohlen wurde. Es sollen hierdurch die Diphtheriebazillen agglutiniert werden und so leichter durch Gurgeln beseitigt werden als nichtagglutinierende Bazillen.

Es muß aber doch betont werden, daß wir vorläufig noch kein Verfahren kennen, das mit Sicherheit die Diphtheriebazillen bei Kranken und Bazillenträgern beseitigt, wenn auch andererseits zugegeben werden muß, daß manchmal die angegebenen Verfahren wenigstens die Entkeimung zu beschleunigen scheinen. Sehr wichtig ist die prophylaktische Mund- und Nasendesinfektion der gesunden Angehörigen und des Pflegepersonals der Diphtheriekranken. Es läßt sich hierdurch die Ansteckungsgefahr, der die betreffenden Personen ausgesetzt sind, wesentlich verringern, und es wird auch die Weiterverbreitung der Diphtherie hintangehalten.

Gesetzliche Bestimmungen.

Die Diphtheriebekämpfung ist in den meisten Staaten durch Seuchengesetze geregelt; innerhalb des Deutschen Reiches durch von den Einzelstaaten erlassene Seuchengesetze.

In Preußen sind die behördlichen Maßnahmen bestimmt durch das Gesetz betreffend die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten vom 28. August 1905 und die gleichzeitig erlassenen Ausführungsbestimmungen *).

---

*) Auszug aus dem Gesetze vom 28. August 1905:

§ 1 bestimmt, daß „jede Erkrankung und jeder Todesfall an Diphtherie (Rachenbräune) . . . . der für den Aufenthaltsort des Erkrankten oder der Sterbeort zuständigen Polizeibehörde innerhalb 24 Stunden nach erlangten Kenntnis anzuzeigen ist“.

§ 2. Zur Anzeige sind verpflichtet:

1. Der zugezogene Arzt,
2. der Haushaltungsvorstand
3. jede sonst mit der Behandlung oder Pflege des Erkrankten beschäftigte Person,
4. derjenige, in dessen Wohnung oder Behausung der Erkrankungs- oder Todesfall sich ereignet hat.
5. der Leichenschauer.

Die Verpflichtung der unter Nr. 2—5 genannten Personen tritt nur dann ein, wenn ein früher genannter Verpflichteter nicht vorhanden ist.

§ 6 . . . . Bei Diphtherie . . . . hat die Ortspolizeibehörde nur die ersten Fälle feststellen zu lassen und dies auch nur dann, wenn sie nicht von einem Arzte angezeigt sind.

§ 8. Zur Verhütung der Verbreitung der nachstehend genannten Krankheiten können für die Dauer der Krankheitsgefahr die Absperrungsmaßregeln der §§ 12—19 und 21 des Reichsgesetzes betr. die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten nach Maßgabe der nachstehenden Bestimmungen polizeilich angeordnet werden und zwar bei:

1. Diphtherie (Rachenbräune): Absonderung kranker Personen (§ 14, Abs. 2), jedoch mit der Maßgabe, daß die Überführung von Kindern in ein Krankenhaus oder in einen anderen geeigneten Unterkunftsraum gegen den Widerspruch der Eltern nicht angeordnet werden darf, wenn nach der Ansicht des beamteten Arztes oder des behandelnden Arztes eine ausreichende Absonderung in der Wohnung sichergestellt ist, Verkehrsbeschränkungen für das berufsmäßige Pflegepersonal (§ 14, Abs. 5), Überwachung der gewerbsmäßigen Herstellung, Behandlung und Aufbewahrung, sowie des Vertriebes von Gegenständen, welche geeignet sind, die Krankheit zu verbreiten, nebst den zur Verhütung der Verbreitung der Krankheit erforderlichen Maßregeln (§ 15, Abs. 1 und 2), mit der Maßgabe, daß diese Anordnungen nur für Ortschaften zulässig sind, welche von der Krankheit befallen sind, Fernhaltung von dem Schul- und Unterrichtsbesuche (§ 16) Desinfektion (§ 19, Abs. 1 und 3), Vorsichtsmaßregeln bezüglich der Leichen (§ 21); . . . .

§ 25. Die Kosten, welche durch die amtliche Beteiligung des beamteten Arztes bei der Ausführung des Reichsgesetzes, betr. die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten, sowie bei der Ausführung des gegenwärtigen Gesetzes entstehen, fallen der Staatskasse zur Last. Das Gleiche ist der Fall, wenn es sich um die ärztliche Feststellung von Diphtherie handelt.

Anhang:

Pseudodiphtheriebazillen.

1. Pseudodiphtheriebazillus Löffler (oder Corynebacterium pseudodiphtheriticum).[1]

Der Pseudodiphtheriebazillus Löffler wurde 1887 von von Hofmann-Wellenhof entdeckt. Er ist ein Diphtheriebazillen ähnliches Stäbchen, welches kürzer und dicker als der Diphtheriebazillus ist, mitunter Keulenform zeigt, meistens findet man Parallellagerung der einzelnen Bazillen sowie Diplobazillenform, welche oft Pneumokokken ähnliche Bilder ergeben.

Auf Agar und Glyzerinagar wird im Gegensatz zum Diphtheriebazillus üppiges, saftiges Wachstum beobachtet. Nach 2—4 Tagen breitet sich der Rasen auf der Agaroberfläche aus und gewinnt ein milchweißes bis schmutziggraugelbes Aussehen. Alte Agarkulturen zeigen nicht immer, aber oft eine braunrote oder schwarzbraune Verfärbung.

Auf Kartoffel zeigt der Pseudodiphtheriebazillus ein gutes, weißes Wachstum, der Rasen ist trocken, erhaben, oft mit Buckelbildung.

In Bouillon wächst der Pseudodiphtheriebazillus üppig mit intensiver und diffuser Trübung der ganzen Bouillon. Bei Zusatz der meisten Zuckerarten zur Bouillon ist keine oder nur sehr geringe Säurebildung zu konstatieren. In Gelatine ist ein schnelleres und üppigeres Wachstum als beim Diphtheriebazillus zu konstatieren. Der Pseudodiphtheriebazillus Löffler wird im Rachen- und Nasensekret eventuell auch im Augensekret Gesunder gefunden, doch nicht so häufig wie vielfach

---

Auszug aus den Ausführungsbestimmungen:

Zu § 8 . . . . VI. Für Ortschaften und Bezirke, in welchen Diphtherie, Milzbrand gehäuft vorkommen, können hinsichtlich der gewerbsmäßigen Herstellung, Behandlung und Aufbewahrung, sowie hinsichtlich des Vertriebes von Gegenständen, welche geeignet sind, die Krankheit zu verbreiten, eine gesundheitspolizeiliche Überwachung und die zur Verhütung der Verbreitung der Krankheit erforderlichen Maßregeln angeordnet, auch können Gegenstände der bezeichneten Art vorübergehend vom Gewerbebetriebe im Umherziehen ausgeschlossen werden (§ 15 Ziffer 1 und 2 des Reichsgesetzes).

Von den hierher gehörigen Betrieben kommen namentlich in Betracht: Vorkosthandlungen bei Diphtherie . . . ., Molkereien und Milchhandlungen bei Diphtherie . . . .

. . . . VIII. Jugendliche Personen aus Behausungen, in welchen eine Erkrankung an Diphtherie . . . . vorgekommen ist, müssen, soweit und solange eine Weiterverbreitung der Krankheit aus diesem Hause zu befürchten ist, vom Schul- und Unterrichtsbesuche ferngehalten werden (§ 16 des Reichsgesetzes).

. . . . XI. . . . . Abgesehen von der Wäsche, Kleidung, den persönlichen Gebrauchsgegenständen und dem Wohnzimmer des Kranken sind bei der Desinfektion besonders zu berücksichtigen: der Nasen- und Rachenschleim, sowie das Gurgelwasser bei Diphtherie . . . .

Es ist regelmäßig anzuordnen und sorgfältig darüber zu wachen, daß nicht nur nach der Genesung oder dem Tode des Erkrankten eine sogenannte Schlußdesinfektion stattfindet, sondern daß während der ganzen Dauer der Krankheit die Vorschriften der Desinfektionsanweisung peinlich befolgt werden. Es ist Aufgabe der Polizeibehörde, der beamteten und praktischen Ärzte die Bevölkerung bei jeder sich darbietenden Gelegenheit hierauf hinzuweisen.

XII. . . . . Die Begleitung der Leichen der an Diphtherie . . . . verstorbenen Personen durch Schulkinder und das Singen der Schulkinder am offenen Grabe dieser Leichen ist zu verbieten.

angegeben wird. Im Gegensatz zum Diphtheriebazillus zeigt er keine Tierpathogenität und ist im mikroskopischen Präparate durch das Fehlen der Körnchenfärbung (s. Fig. 3) vom Diphtheriebazillus zu unterscheiden.



Fig. 3. Pseudodiphtheriebazillen, nach M. Neisser gefärbt, zeigen im Gegensatze zu Diphtheriebazillen (s. Fig. 2) keine Doppelfärbung. Vergr. 1000fach.

2. Xerosebazillus Neisser und Kuschbert (Corynebacterium xerosis).

Der Xerosebazillus wächst meistens als kurzes Stäbchen, doch kommen auch Formen vor, welche sich mikroskopisch kaum von Diphtheriebazillen unterscheiden. Das Wachstum auf Löffler-Serum ist viel schlechter als jenes des Diphtheriebazillus. Auffällig ist die Trockenheit der Kultur. Auf Glyzerinagar ist das Wachstum noch schlechter, auf Kartoffel wächst der Xerosebazillus nicht. Auch in Bouillon wächst er ohne die Bouillon zu trüben und zeigt keine oder nur sehr geringe Säurebildung. Der Bazillus zeigt meistens keine oder nur spärliche Neissersche Körnchen; zuweilen aber werden auch Stäbchen beobachtet, welche typische Neisser-Färbung zeigen. Der Xerosebazillus wurden beim Xeroseprozeß des Auges gefunden und auch vielfach als der Erreger dieses Prozesses beschrieben, dies aber fälschlicherweise, da es jetzt wohl feststeht, daß der Xerosebazillus nur ein harmloser Epiphyt ist, der auf der Schleimhaut des Auges und der Nase kranker und gesunder Menschen nachweisbar ist.

Trotz der Ähnlichkeit, welche er oft morphologisch mit dem Diphtheriebazillus aufweist, ist er von diesem einwandsfrei durch den Tierversuch zu unterscheiden: der Xerosebazillus ist nicht tierpathogen.

Rotz.

Von

weil. Professor Dr. **Paul H. Römer,**

Halle a. S.

Mit 1 Figur im Text.

---

1. Geschichtliches.

Der Rotz ist eine seit alters — verbürgtermaßen seit dem 3.—4. Jahrhundert v. Chr. — bekannte Krankheit; auch waren die verschiedenen klinischen Erscheinungsformen des Rotzes und ihre ätiologische Zusammengehörigkeit seit langen Zeiten bekannt. Endlich ist die Tatsache, daß der Rotz durch Übertragung vom Pferde her entsteht, schon lange anerkannt.

Experimentell sichergestellt wurde indes diese Übertragbarkeit des Rotzes erst Ende des 18. Jahrhunderts. Im Anschluß an gelungene Übertragungsversuche einiger Vorgänger (Wollstein, Abildgaard) gelang es Viborg, durch Überimpfung von Blut, Speichel und Eiter rotzkranker Pferde auf gesunde Pferde den Rotz einwandfrei zu übertragen; er legte 1797 seine Ergebnisse in einer umfassenden, grundlegenden Arbeit nieder. Später gelang es anderen Autoren, auch bei Ziegen, Schafen, Hunden, Meerschweinchen, Katzen die Erkrankung künstlich vom Pferde her zu erzeugen.

Mit der Erkenntnis der Übertragbarkeit des Rotzes, die merkwürdigerweise in Frankreich unter dem mächtigen Einfluß der berühmten Lyoner Veterinärschule zunächst nicht durchzudringen vermochte, gewannen auch die bis dahin willkürlich begründeten Bekämpfungsmaßnahmen des Rotzes eine festere Grundlage zu gewinnen. Vor allem ist hier Gerlach zu nennen, der Ende der 60er Jahre — also noch vor Beginn der bakteriologischen Ära — die Wirkung von Desinfektionsmitteln auf das vermutliche Rotzvirus experimentell untersuchte und unter anderem Isolierung und Tötung der erkrankten Pferde zur Bekämpfung des Rotzes empfahl.

Mit Beginn der bakteriologischen Zeit ging man begreiflicherweise auch mit den Hilfsmitteln der Bakteriologie an die Aufklärung des Rotzes heran. Auch hier nicht, ohne zunächst sich in mancherlei Irrwege zu verlaufen. Es hat heute keinen Wert mehr, dieser Irrungen und Wirrungen ausführlicher zu gedenken; vielleicht hat mancher der hier in Betracht kommenden Autoren auch den wirklichen Rotzerreger gesehen; keinem aber gelang die Beibringung eines eindeutigen Beweises. Das blieb erst gemeinsamen Untersuchungen von Loeffler und Schütz vom Jahre 1882 vorbehalten. Insbesondere wurde durch eine, schlechthin klassisch zu nennende Arbeit Loefflers vom Jahre 1886 der Rotzbazillus als Erreger des Rotzes endgültig sichergestellt. Neben der hierdurch gegebenen völligen Klärung der Rotzätiologie waren auch damit zuverlässige Grundlagen für die Bekämpfung des unheimlichen Übels geschaffen. Noch eine wesentliche Schwierigkeit blieb aber übrig: Die Erkennung der beim Rotz so häufigen und für die Verbreitung des Rotzes so wichtigen latenten Formen.

Indes auch dieses Problem wurde in den nächsten Jahrzehnten der Lösung sehr nahe geführt. Einmal durch die Entdeckung des Malleins (Helman und Kalning), eines Giftstoffes der Rotzbazillen, der bei vielen rotzkranken Individuen, und zwar nur bei diesen, eine charakteristische, später zu besprechende Reaktion hervorruft. Dank insbesondere den unermüdlichen Bemühungen Nocards hat sich das Mallein seinen Platz als Diagnostikum erobert. Und sein Wirkungsbereich hat besonders seit 1907 sich mächtig erweitert durch Auffindung neuer geeigneter Applikationsarten des Malleins (Vallée). Weiter ist hierher zu rechnen die Entdeckung wichtiger Blutantikörper bei Rotz und ihre diagnostische Verwertung in

Form der Agglutinationsreaktion (Mac Fadyean, Schütz-Mießner), der Präzipitation (Dedjulin, Pfeiler) und vor allem der Komplementbindung (Shirnow, Schütz, Schubert) sowie der Konglutination (Pfeiler und Weber) und K. H.-Reaktion (Pfeiler, Schütz-Waldmann). A. v. Wassermann hat auf die Bedeutung der Komplementablenkung für die Diagnose des Rotzes zuerst hingewiesen.

2. Morphologie des Erregers.

Der Rotzerreger ist ein kleines, feines, gerades, allenfalls etwas gebogenes Stäbchen mit leicht abgerundeten Enden. Er ist in der Regel 2—5 μ lang und ca. 0,5 μ breit; seine Größe entspricht im allgemeinen ein bis zwei Drittel des Durchmessers der roten Blutkörperchen; er ist — um ein bekanntes Vergleichsobjekt heranzuziehen — etwas kürzer und dicker als der Tuberkelbazillus, unbeweglich, demgemäß geißellos, aber ausgezeichnet durch eine lebhafte, dem Unerfahrenen gelegentlich Eigenbewegung vortäuschende Molekularbewegung.

Die Färbung der Rotzbazillen gelingt mit den gewöhnlichen Anilinfarben. Die Farbstoffe werden aber schwerer aufgenommen und leichter abgegeben als von den meisten anderen Bakterien; es empfiehlt sich daher die Anwendung verstärkter Farbstoffe, wie alkalischen Methylenblaus, Karbolfuchsin und Karbolmethylenblau. Loeffler empfiehlt zur Färbung der Rotzbazillen 5 Minuten langes Färben in alkalischem Methylenblau, Behandeln des Präparates mit 5%iger Essigsäure + soviel Tropäolin 00, daß die Mischung weingelb ist, 1 Minute lang; Waschen mit destilliertem Wasser. Das Tropäolin entfärbt das Protoplasma der Zellen ganz, der Kerne etwas, während die Bazillen die Farbe behalten. Für die Schnittfärbung empfiehlt sich im Prinzip dasselbe Verfahren oder Entfärbung mit 10 ccm Aqua dest. + 2 Tropfen konzentrierte schweflige Säure + 1 Tropfen 5%ige Oxalsäure; Gewebe entfärbt, Bazillen nicht. Das Stäbchen färbt sich aber nicht gleichmäßig; die Pole nehmen den Farbstoff oft stärker auf als die Mitte; insbesondere in älteren Kulturen färben sich, vergleichbar den Tuberkelbazillen, oft nur einzelne Körnchen im Protoplasma des Stäbchens, so daß Ausstriche aus solchen Kulturen oft mikrokokkenähnlich sind, besonders bei schwacher Färbung. Diese Körnchen entsprechen wohl einer besonderen Kondensation des Protoplasmas und dürfen nicht für Sporen gehalten werden.

Sporen bildet der Rotzbazillus nicht. Er ist gramnegativ.

Die Rotzbazillen liegen oft zu zweien hintereinander, gelegentlich bilden sie auch kürzere Ketten; selten ist dagegen längere Fadenbildung. An solchen Fäden konnten echte Verzweigungen nachgewiesen werden; auch sind die Enden derartiger Fäden oft deutlich kolbig aufgetrieben. Auf Grund beider Beobachtungen rechnen manche Autoren die Rotzbazillen den Streptotricheen zu.

3. Verhalten der Rotzbazillen in künstlichen Nährböden, ihre Biologie und Resistenz.

Der Rotzbazillus ist aerob und auf den gewöhnlichen Nährböden im allgemeinen züchtbar; nur in den ersten Generationen begegnet die Züchtung öfters Schwierigkeiten. Er entwickelt sich bei Temperaturen von 25—42°, sein Optimum liegt bei 33—37°. Er wächst auf neutralen und schwach alkalischen, am üppigsten aber auf schwach sauren Nährböden. Glyzerinzusatz zum Nährboden begünstigt sein Wachstum lebhaft. Das Aussehen der Kulturen auf den verschiedenen Nährböden bietet, abgesehen von der Kartoffel, wenig Charakteristisches.

Auf der Agaroberfläche erscheint die Einzelkolonie grau, durchscheinend, rundlich; später konfluieren die einzelnen Kolonien zu einem feuchtglänzenden zähschleimigen, zuerst weißlichen, später mehr graugelben Belag, der in älteren

Kulturen gelbbraun wird. Im Kondenswasser des Agarröhrchens findet zuerst Trübung, dann unter Bodensatzbildung öfter Häutchenbildung, ähnlich wie auf Bouillon, statt.

Im Gelatinestich bildet sich ein weißgrauer Faden ohne Seitenäste; es findet keine Verflüssigung der Gelatine statt. Auf der Gelatineoberfläche bilden sich zarte transparente, weißlichgraue Auflagerungen. Das Wachstum auf Gelatine ist sehr langsam, etwas üppiger, wenn Glyzerin zugegen und die Reaktion schwach sauer ist.

In Bouillon erzeugt der Rotzbazillus anfangs gleichmäßige Trübung, dann bildet sich ein schleimiger Bodensatz, gleichzeitig kommt es zur Bildung eines Schleimhäutchens an der Oberfläche, letzteres besonders rasch, wenn der Rand der Flüssigkeitsoberfläche bei der Einsaat vorsichtig beimpft wurde. Auch hier begünstigen Glyzerinzusatz und saure Reaktion das Wachstum.

Milch wird in 10—12 Tagen durch Säurebildung zur Gerinnung gebracht; auch in Lackmusmolke findet diese Säurebildung statt.

Auf geronnenem Blutserum bilden sich tropfenartige, helle, später mehr milchigweiße, manchmal einen gelben Farbton annehmende Auflagerungen. Verflüssigung des Serums findet nicht statt. Serum ist als Nährboden für Rotzbazillen ganz besonders geeignet.

Charakteristisch ist, wie schon oben erwähnt, das Wachstum auf Kartoffeln. Die Rotzbazillen bilden hier gelbliche, dünne, honigähnliche Beläge, die allmählich braunrot oder dunkelrötlich werden. Stets erhält sich auch in älteren Kulturen eine durchscheinende Beschaffenheit der Beläge, daher ihre treffende Vergleichung mit Honig oder Bernstein.

Auch auf Mohrrüben und Schwarzwurzeln ist der Rotzbazillus züchtbar.

Wirklich bemerkenswert und praktisch wichtig ist beim kulturellen Verhalten des Rotzbazillus also nur die Bildung des gelblichen, später bräunlichrötlichen Farbstoffes auf Kartoffeln, die gelegentliche Farbstoffbildung auf Serum, die Säurebildung aus Kohlehydraten (s. Milchgerinnung), sowie endlich die Bildung des nachher genauer zu besprechenden Giftes bei Züchtung auf Bouillon.

Vor Licht geschützt und kühl aufbewahrt, halten sich Rotzbazillen in Kulturen monatelang lebend; nur auf Glyzerinagar und Kartoffeln sterben sie in der Regel innerhalb 3—4 Monaten ab. Auf Schrägagar hält er sich bei Zimmertemperatur etwa einen Monat. Wenig widerstandsfähig ist der Rotzerreger gegen stärkere Austrocknung; zwar kann er sich in Eiter und Blut angetrocknet bis zu 3 Monaten lebend erhalten, im übrigen aber geht er bei der Austrocknung rasch zugrunde. Direktes Sonnenlicht tötet ihn in dünner Schicht in 24 Stunden ab. Gegen höhere Temperaturen ist er ebenfalls sehr empfindlich, Temperaturen von 60° töten ihn bei 2stündiger, von 70° bei 1stündiger Einwirkung ab. Nach anderen Angaben ist er noch weit empfindlicher; seine Widerstandsfähigkeit wechselt hier offenbar sehr, je nach dem Aufschwemmungsmaterial. Niedrige Temperaturen, selbst die der flüssigen Luft (— 190°), verträgt er glatt.

In Kadavern geht der Rotzbazillus mit der fortschreitenden Fäulnis rasch zugrunde. 1‰iges Sublimat tötet ihn in 15 Minuten, 5%ige Karbolsäure in 10 Minuten. Auch Schwefelsäure, Chlorkalk, Kalkmilch (wichtig für die Stalldesinfektion) sind in den üblichen Konzentrationen sicher wirksam, ebenso Kresol, Lysol und Kreolin.

4. Verhalten zum Körper.

a) Eingangspforten.

Im willkürlichen Tierversuch ist die Erzeugung des Rotzes auf vielfachen Wegen möglich, am sichersten durch Einbringung des Infektionsmaterials in künstlich geöffnete Gewebe durch subkutane,

intraperitoneale, intravenöse, intrazerebrale usw. Impfung. Von der unverletzten Haut aus gelingt es zwar, wie Versuche am Meerschweinchen und Esel gezeigt haben, die Infektion zu erzeugen; die Impfmethode ist aber wenig wirksam. Vielleicht sind in den gelungenen Versuchen kleinste Verletzungen der Haut verantwortlich zu machen, die zum Zustandekommen der Infektion sicher ausreichen.

Unverletzte Schleimhäute setzen dem Eindringen des Rotzerregers ebenfalls meist große Widerstände entgegen. Von der Nasenschleimhaut aus führt aber z. B. das bloße Einträufeln des Infektionsmaterials öfters zum Ziel; die Nasenschleimhaut ist in praxi sehr leicht verletzlich, und Gelegenheit zu kleinen Verletzungen findet sich besonders beim Tier (Futteraufnahme!) reichlich. In der Nasenschleimhaut haben wir also eine der Eingangspforten des Rotzes; auf diesem Wege entsteht der primäre Nasenrotz.

Durch Einatmungsversuche gelingt die Erzeugung von Rotz nur schwer. Auch Versuche an Kaninchen und Meerschweinchen konnten nicht eindeutig beweisen, daß per inhalationem die Rotzinfektion gelingt. Auch hier sind vorherige Verletzungen der Schleimhaut zum Gelingen der Infektion notwendig. Auch für die Maulschleimhaut, ebenso die Konjunktivalschleimhaut gilt das, von der Nasenschleimhaut und den Schleimhäuten der Atmungswege, Gesagte; es ist aber zu beachten, daß die Gelegenheit zur Verletzung der Mundschleimhaut groß ist. Infektionen auf dem Wege der Lymphbahnen vom Nasenrachenraum aus sind die häufigste Ursache der Entstehung der Rotzkrankheit (Pfeiler).

Im Gegensatz zu den bisher genannten Schleimhäuten läßt die der Intestinalwege den Rotzbazillus glatt passieren. Im Darmkanal haben wir also eine der wichtigeren Eingangspforten des Rotzerregers zu suchen. Der so häufige Lungenrotz kann, wie experimentell sichergestellt ist, durch intestinal eingewandertes Virus entstehen, und entsteht so meistens.

Eine Übertragung des Rotzes schon im Mutterleibe gehört zu den Ausnahmen.

b) Disposition.

Die Empfänglichkeit der verschiedenen Tierarten gegen Rotz schwankt in den weitesten Grenzen.

Äußerst empfänglich sowohl gegen spontanen wie künstlich erzeugten Rotz sind Einhufer, besonders Esel. Letztere erkranken fast immer akut; Maultiere erkranken akut und subakut, Pferde meist chronisch.

Etwas weniger empfänglich sind einige Wiederkäuer. Kamele z. B. erkranken spontan und künstlich infiziert an akutem Rotz; Ziegen sind schon schwerer infizierbar, können aber nach künstlicher Infektion immerhin akut erkranken, auch kommen spontane Übertragungen vom Pferde her bei der Ziege vor. Noch weniger empfänglich sind Schafe, die kaum spontan erkranken, künstlich sich nur schwer infizieren lassen und dann meist chronisch erkranken.

Andere Tierarten sind fast völlig unempfänglich. Das Rind erkrankt nie spontan, bei künstlicher Infektion kommt es im besten Falle zu einer lokal ausheilenden Infektion. Bei Tauben kann man ähnliches beobachten; anderes Geflügel ist völlig immun. Frösche sind

völlig immun, doch halten sich die Rotzbazillen lange in ihrem Organismus lebend. Gänzlich immun ist auch die Hausratte.

Schweine sind schwer künstlich infizierbar. Dagegen sind sehr empfänglich eine Anzahl von Fleischfressern, z. B. die Katze, deren experimentelle Infektion so leicht gelingt, daß die Impfung von Katzen (Vorsicht!) zu diagnostischen Zwecken von manchen Autoren empfohlen wird. Es kommt bei der Katze zu rascher Vermehrung des Erregers und sehr akutem Krankheitsverlauf. Auch Löwen, Tiger, Leoparden erkranken an Rotz, der Verlauf ist sehr akut. Die Empfänglichkeit der Hunde ist dagegen sehr wechselnd. Recht empfänglich ist auch der Igel.

Unter den Nagern sind die Kaninchen nicht sehr empfänglich; sie erkranken selten spontan, künstlich infiziert sehr unregelmäßig. Bald ist der Verlauf akut, bald chronisch, bald geht die Infektion überhaupt nicht an.

Innerhalb des gleichen Organismus besteht eine sehr verschiedene Disposition der verschiedenen Organe. Hauptsächlich disponiert sind die Lungen, dann die Haut und die Schleimhäute der oberen Luftwege. Es folgen Milz, Leber, Hoden und seröse Häute. Viel weniger empfänglich sind dagegen Gehirn, Nieren und Muskeln.

c) Inkubation.

Über die Dauer der Inkubationszeit lassen sich deshalb keine bestimmten Angaben machen, weil von einer Inkubation von einigen (4—8) Tagen in Fällen von akutem Rotz die Inkubationszeit in anderen Fällen sich sozusagen unendlich verlängert, da manche Rotzfälle klinisch dauernd latent bleiben. Zwischen beiden Extremen gibt es alle Übergänge in der Dauer der Inkubationszeit. Als durchschnittliche Inkubation ist mit 3—5 Tagen zu rechnen.

d) Krankheitsbild.

Der Rotz ist in erster Linie eine Krankheit der Pferde und tritt hier in akuter und chronischer Form auf.

Beim akuten Pferderotz erkranken die Tiere nach einer Inkubationszeit von 4—6—8 Tagen plötzlich unter hohem Fieber, Schüttelfrost; sie werden sofort schwer krank, verlieren jede Freßlust und sind sehr matt. Nach weiteren 1—3 Tagen machen sich die ersten lokalen Erscheinungen des Rotzes bemerkbar in Form von Ekchymosen auf der Nasenschleimhaut, aus denen sich später Pusteln bilden, die sich allmählich in Geschwüre umwandeln; aus der Nase entleert sich anfangs seröses, später mehr blutig-eiteriges, schließlich jauchiges Sekret. Die Geschwüre gewinnen rasch großen Umfang. Weiter treten schmerzhafte Schwellungen an der Haut auf, die erweichen und in tiefe, kraterförmige Geschwüre sich umwandeln können. Der Tod tritt nach 8—30 Tagen ein, oft infolge lobulärer Pneumonien.

Der viel häufigere (in 90% der Fälle vorhandene) chronische Pferderotz beginnt schleichend. Eine Bestimmung der Inkubationszeit ist daher kaum möglich. Es gibt einen chronischen Rotz der Haut, der Nase und der tiefen Atemwege. Alle drei Formen kommen rein vor. Nicht selten bestehen sie aber nebeneinander. Der chronische Hautrotz entspricht in seinen Erscheinungen denen des akuten Rotzes, nur entwickeln sich die einzelnen Krankheitserscheinungen langsamer. Die einzelnen Herde zeigen sich gelegentlich da, wo die Haut besonders zart ist, z. B. an der Innenseite der Schenkel, der Halsseite und in den Flanken. Die Rotzknoten, die bald vereinzelt, bald multipel auftreten, haben bis zu Walnuß- oder Eigröße; sie sind scharf umgrenzt. Der anfangs harte Knoten erweicht, bricht auf und entleert einen öligen, gelblichen Inhalt. Es bildet sich ein eiteriges Geschwür mit aufgeworfenen Rändern, von dem aus derbe, schmerzlose, lymphangitische Stränge, in deren Verlauf neue Knoten auftreten können, zu den nächsten Drüsen ziehen.

Die drei Hauptsymptome des Nasenrotzes sind: Geschwüre, Ausfluß und Drüsenschwellungen (besonders der Kehlgangsdrüsen). Die Veränderungen, quali-

tativ entsprechend denen des akuten Rotzes, sind weniger ausgedehnt als bei diesem, breiten sich weniger rasch aus und zeigen mehr Tendenz zur Abheilung. Die Heilung erfolgt unter Bildung strahliger Narben.

Beim chronischen Laryngo-Trachealrotz finden sich Geschwüre in Trachea nnd Kehlkopf. Wenig charakteristisch sind die Symptome des chronischen Lungenrotzes, der häufig ganz latent ist und nicht selten — wenigstens in klinischem Sinne abheilt. Die modernen, verfeinerten Methoden der Rotzdiagnose lassen uns in der Regel die Endstadien in der Rückbildung der Rotzknoten nicht zu Gesicht kommen, da die Tiere vorher getötet werden. Beim Esel entspricht der Verlauf des Rotzes dem beim Pferde, nur herrschen hier die akuten Formen bei weitem vor.

Beim Menschen überwiegen die chronischen Formen. Die akute Erkrankung verläuft unter hohem Fieber und führt in der Regel nach 2—3 Wochen, in ganz akuten Fällen nach 6—8 Tagen zum Tode. Sie setzt mit unbestimmten Symptomen, wie allgemeiner Abgeschlagenheit, Gelenkschmerzen, unregelmäßigem Fieber usw. ein. An der Eintrittsstelle des Erregers bildet sich ein Infiltrat, es folgt Lymphangitis und Lymphadenitis. Auch an anderen Stellen der Haut bilden sich rote Flecke und Pusteln aus. Die Hautknoten erweichen und brechen nach außen durch, so daß Geschwüre entstehen. Die Gelenke schwellen schmerzhaft an. Auf der Nasenschleimhaut bilden sich kraterförmige Geschwüre, die zu eiterigem Ausfluß führen. Der Tod erfolgt unter starker Prostration.

Verfasser sah einen Rotzfall beim Menschen im Anschluß an eine Fingerverletzung durch Reinkulturinfektion 14 Tage später mit pleuritischen Erscheinungen beginnen. Es folgten pneumonische Veränderungen. Bemerkenswerterweise fehlte jede örtliche Veränderung, auch jede Lymphdrüsenschwellung in der Nähe der Infektionsstelle. Auch die Nase blieb ganz frei. Der Tod erfolgte 8 Wochen nach der Infektion. Bei der Sektion fanden sich zahlreiche Knoten in Lungen und Milz und in ihnen reichlich Rotzbazillen.

Beim chronischen Menschenrotz finden sich die gleichen, nur sich langsam entwickelnden Veränderungen. Der chronische Rotz des Menschen kann jahrelang dauern und schließlich (in ca. 50% der Fälle) in Heilung übergehen. In der Haut treten dicke, lange Stränge entsprechend den infiltrierten Lymphgefäßen auf (daher auch die, ebenfalls für das Pferd gebräuchliche, Bezeichnung „Wurm"). Der Ausgang der Erkrankung ist entweder Heilung oder Kachexie oder — ähnlich der Entstehung der Miliartuberkulose — plötzliche Generalisierung des Prozesses durch allgemeine Bazillenaussaat.

e) Pathologisch-anatomischer Befund.

An der Haut beginnen die rotzigen Veränderungen mit einer Hyperämie des Papillarkörpers, verbunden mit umschriebenen Exsudationen, die die Epidermis vorwölben; das Exsudat enthält reichlich Leukozyten und Rotzbazillen. Die Schleimhautveränderungen sehen sehr ähnlich aus, sie können, wenn sie sehr progredient sind, auch Knorpel und Knochen angreifen.

Die Rotzknoten, welche in fast allen Geweben auftreten können, haben meist rundliche Form und bestehen aus einer bindegewebigen Kapsel, die mit einer käsig-eiterigen Masse gefüllt ist. Die einzelnen Knoten können zu größeren Plaques zusammenfließen. Auch kann von vornherein eine mehr diffuse Infiltration besonders im interstitiellen Gewebe bestehen mit Bindegewebsbildung in den Randpartien.

Sitz der Rotzknoten sind vor allem die Lungen. Auch die Pleura ist bisweilen beteiligt. Ferner finden sie sich oft in der Milz, sie sind hier embolischen Ursprungs, wie überhaupt perivaskuläre Rotzinfiltrate sich häufig finden und Ausgangspunkte für Ausbreitungen des Rotzprozesses sind. Nicht selten sind auch, wenigstens beim Pferd, Knoten in der Leber vorhanden, ebenfalls vaskulären Ursprungs und ausgehend vom Zentrum der Läppchen; seltener ist die Niere Sitz der Rotzknoten. Sie finden sich dann besonders in der Nierenrinde.

Die Genitalorgane werden sekundär des öfteren befallen. Bei Hengsten kommen

diffuse Entzündungen des Hodens und des Nebenhodens vor. Besonders bekannt ist die Hodenaffektion, die sich sehr regelmäßig nach der künstlichen, intraperitoneal ausgeführten Infektion des männlichen Meerschweinchens ausbildet. Es handelt sich um eine Entzündung der Tunica vaginalis des Hodens mit nachfolgender Anheftung des Hodens an die Skrotalhaut (sogenannte „Straussche Reaktion").

Der Magendarm ist nur selten Sitz von Knoten oder Geschwüren. Rotzmeningitis ist in seltenen Fällen beobachtet worden und konnte auch experimentell erzeugt werden. Am Auge sind rotzige Chorioiditis und Papillarretinitis beobachtet worden. In den Muskeln finden sich beim Pferd selten, beim Menschen häufiger Knoten von Hanfkorn- bis Taubeneigröße. An den Knochen wurden osteomyelitische und periostitische Veränderungen rotziger Art beobachtet.

f) Fundstätten und Nachweis der Rotzbazillen.

Die Erreger des Rotzes finden sich in den Rotzherden, also den Knoten (hier besonders im Zentrum), in den Pusteln und in den Geschwüren; besondere Berücksichtigung wird also in praktischen Fällen die Untersuchung von Geschwürseiter, Nasenschleim und Auswurf finden müssen. Im Blute finden sich die Erreger mit einiger Regelmäßigkeit nur in sehr akuten Rotzformen, während beim chronischen Rotz es nur ein Glückszufall ist, wenn man bei einer Blutuntersuchung zufällig Rotzbazillen finden sollte.

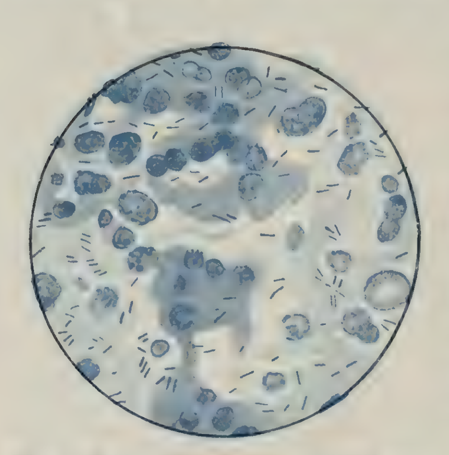


Fig. 1. Rotzbazillen im Ausstrichpräparat aus Meerschweinchenhoden.

Zum Nachweis der Rotzbazillen benutzen wir alle drei Methoden der bakteriologischen Untersuchungstechnik: Mikroskopische, kulturelle und tierexperimentelle Untersuchung. Auf die mikroskopische Untersuchung allein, die zweckmäßig nach der von Loeffler vorgeschlagenen Methode vorgenommen wird, ist kein unbedingter Verlaß. In dem Sekret und Eiter der Geschwüre, im Saft der Rotzknoten finden sich die Rotzbazillen oft in so geringen Mengen, daß ihr mikroskopischer Nachweis schwer ist. Hinzu kommt, daß andere Mischbakterien die Diagnose weiter erschweren. Man wird daher zweckmäßig auch den Kulturversuch heranziehen unter Benutzung der besonders geeigneten Nährböden, wie Serum und Glyzerinagar. Aber auch die Kultur wird wegen der Mischbakterien häufig versagen; allenfalls führt sie zum Ziel, wenn es sich um den Eiter uneröffneter Abszesse, exstirpierte Kehlgangsdrüsen und ähnliches „reines" Material handelt. Eine gleichzeitige Anstellung geeigneter Tierversuche ist daher unentbehrlich.

Das Versuchstier der Wahl ist hier das männliche Meerschweinchen. Reines Material spritzt man in die Bauchhöhle, verunreinigtes subkutan ein. Nach der intraperitonealen Infektion kommt es zu der oben beschriebenen charakteristischen Entzündung der Hodenhüllen. Dieselbe ist aber nicht beweisend für Rotz. Nocard konnte einen Erreger aus einer ulzerösen Lymphangitis des Pferdes, Kutscher einen gramfesten Bazillus aus der Pferdenase züchten, der die gleiche Reaktion gab. Auch noch andere Bakterien sind aufgefunden worden, die die

Strausssche Reaktion gaben. Das Fehlen der Hodenentzündung ist ebenfalls nicht beweisend für das Nichtvorhandensein von Rotzbazillen, wie überhaupt zu beachten ist, daß das Fehlschlagen des Meerschweinchenversuches niemals gestattet, Rotz auszuschließen, da offenbar durch eine zu geringe Zahl von Erregern in einem nicht geringen Prozentsatz der Fälle der Meerschweinchenversuch auch bei vorhandenem Rotz versagt. Man stellt den Meerschweinchenversuch zweckmäßig so an, daß man mehrere Meerschweinchen infiziert, einen Teil nach 2—3 Tagen tötet, wobei beim Fehlen der Hodenentzündung oft noch Milzaussaaten zum Ziel führen. Einen Teil der Meerschweinchen behält man zweckmäßig monatelang in Beobachtung.

Von russischen Autoren ist die subkutan am Nacken ausgeführte Impfung junger Katzen für diagnostische Zwecke empfohlen worden. Nach 48 Stunden werden die Tiere getötet und Aussaaten von Milz und Leber gemacht. Der von Galtier empfohlene Hundeversuch (Impfung durch Skarifikation an der Stirn) fällt sehr unregelmäßig aus, ebenso der Kaninchenversuch. Wegen ihrer hohen Empfänglichkeit wären für den diagnostischen Versuch an sich sehr geeignet Feldmäuse, Zieselmäuse und Wühlratten; sie sind aber für die das Rotzuntersuchungsmaterial sehr oft verunreinigenden septischen Keime zu empfindlich.

g) Ausscheidungswege des Erregers.

Die Rotzbazillen werden vor allem mit dem Eiter der Geschwüre und mit dem Sekret der erkrankten Schleimhäute ausgeschieden. In Harn und Galle finden sie sich nur ausnahmsweise. Milch und Schweiß erweisen sich stets frei von Rotzbazillen.

Bei chronischem Rotz sind ausschließlich die Rotzknoten Sitz der Erreger; sie werden also, so lange diese geschlossen sind, überhaupt nicht ausgeschieden. Wenn außerdem in solchen Fällen keine Möglichkeit zur Exstirpation solcher verdächtiger Knoten besteht, versagen die üblichen bakteriologischen Untersuchungsmethoden vollkommen und es müssen weitere diagnostische Untersuchungsmethoden (s. weiter unten) herangezogen werden.

h) Tierpathogenität.

Wie schon öfters erwähnt, ist das gebräuchlichste Laboratoriumstier für Rotzversuche das Meerschweinchen, das man kutan, noch wirksamer subkutan oder intraperitoneal zweckmäßig infiziert. Nach subkutaner Impfung erkranken die Tiere an einer geschwürig zerfallenden lokalen Geschwulst, Schwellungen und Abszedierungen der benachbarten Drüsen. Nach Bauchhöhlenimpfung des männlichen Meerschweinchens kommt es nach 2—3 Tagen zu der charakteristischen Straussschen Reaktion (Entzündung der Hodenhüllen), die, wenn auch nicht absolut spezifisch, doch von großem diagnostischem Wert ist. Außerdem kommt es zu Schwellungen und Knotenbildungen in der Milz, in der Lunge und Leber. Der Tod erfolgt nach sehr verschieden langer Zeit, es kommen Schwankungen von 10 Tagen bis zu 4—5 Wochen vor. In anderen Fällen leben die Meerschweinchen, trotz Angehens der Infektion, monatelang. Ausheilung des Rotzes, selbst nach Reinkulturimpfung, wird auch bei Meerschweinchen beobachtet (Pfeiler).

Noch empfänglicher als das Meerschweinchen sind Feldmäuse, Waldmäuse und Zieselmäuse, die in der Regel wenige Tage nach der Infektion zugrunde gehen. Hochempfänglich sind auch die Wühlratte, der Hamster und der Igel. Die Hausmaus und die weiße Maus sind im

allgemeinen unempfänglich für Rotz, können aber durch Behandlung mit Phloridzin (Erzeugung von künstlicher Diabetes) voll empfänglich gemacht werden. Wenig empfänglich sind, wie erwähnt, Kaninchen, die in der Regel mehr chronisch erkranken. Über die Empfänglichkeit größerer Tierarten ist im Abschnitt „Disposition" das Wesentliche bereits mitgeteilt.

Die krankmachende Energie der Rotzbazillen geht bei längerer Fortzüchtung oft verloren. Im Interesse der Erhaltung voller Virulenz ist eine von Zeit zu Zeit erfolgende Einschaltung von Tierpassagen notwendig; auch sie vermag allerdings nicht immer den allmählich eintretenden Virulenzverlust zu verhindern.

i) Giftbildung.

Rotzbazillen bilden bei der Züchtung auf Bouillon ein Absonderungsprodukt, das Mallein.

Seine Herstellung erfolgt ähnlich wie die des Tuberkulins. Auf Glyzerinbouillon 14—30 Tage lang gewachsene Rotzkulturen werden zum Zweck der Sterilisierung mehrere Stunden auf 80—100° erhitzt, die gesamte Flüssigkeit auf etwa ein Zehntel des Volumens eingeengt und dann filtriert. Aus dem flüssigen Präparat kann man durch alle möglichen Eiweißfällungsmittel, wie Alkohol („Morvin"), Ammonsulfat, Magnesiumsulfat u. a. „Trockenmallein" herstellen. Auch bloße Extraktion der Rotzbazillen mit geeigneten Extraktionsmitteln genügt zur Gewinnung wirksamer Präparate. Emulsionen abgetöteter Rotzbazillen haben ebenfalls Malleinwirkung bei subkutaner Einspritzung.

Über die chemische Natur des Malleins sind wir nicht unterrichtet. Es ist ausgezeichnet durch große Stabilität; es verträgt z. B. Temperaturen von 120°, es gleicht also auch in dieser Richtung dem Tuberkulin.

Vor allem aber gleicht es ihm darin, daß es für gesunde, d. h. nicht rotzinfizierte Individuen so gut wie ungiftig, für rotzinfizierte oder sonstwie überempfindliche Tiere dagegen giftig ist, also gewissermaßen erst im Körper des Rotzinfizierten zum Gift wird.

Die toxische Wirkung verschiedener Präparate kann sehr schwanken. Wir müssen daher praktisch zu verwendendes Mallein auswerten. Zweckmäßig erfolgt das an rotzinfizierten Pferden. Neuerdings wird auch die Komplementablenkug für den gleichen Zweck herangezogen.

k) Immunität und Immunisierung.

Daß manche Tierarten, z. B. das Rind, gegen Rotz natürlich immun sind, ist im Kapitel „Disposition" als anerkannte Tatsache bereits mitgeteilt. Umstritten ist aber die Frage, ob das Überstehen der Rotzinfektionen Schutz verleiht. Nocard hat es auf Grund experimenteller Erfahrungen lebhaft bestritten; andere Experimentatoren beobachteten aber ein deutlich schwereres Haften und einen leichteren Verlauf der Reinfektion. Ausgedehnte Versuche über dieses Problem fehlen noch.

Vielfach sind natürlich die Versuche, künstlich eine Immunität gegen Rotz herbeizuführen. Man versuchte es nach Pasteurs Vorbild mit abgeschwächten Rotzbazillen, abgeschwächt durch fortgesetzte Züchtung auf künstlichen Nährböden, durch chemische Mittel, wie schwefelsaures Natron, Magensaft, Cadaverin, Neurin, Glyzerin, Harnstoff, durch Erwärmen auf 55°, durch Tierpassage (Katzen). Praktische

Immunisierungsversuche sind insbesondere mit Katzenpassagevirus (Sacharoff) und glyzerinabgeschwächten Rotzbazillen (Levy, Blumenthal, Marxer) angestellt worden. Zuverlässige, in der Praxis anwendbare Schutzimpfungsmethoden sind aus diesen Laboratoriumsexperimenten bisher aber nicht erwachsen.

Abgetötete Rotzbazillen wollen einige Autoren mit Erfolg als Immunisierungsmittel gegen Rotz verwandt haben, z. B. mit 10%igem Harnstoff abgetötetes Virus; auch hierüber liegen keine größeren praktischen Erfahrungen vor. Unzuverlässig zur Immunisierung erwiesen sich durch hohe Temperaturen abgetötete Rotzbazillen, ebenso Mallein und alle malleinähnlichen Präparate trotz einiger dahingehender positiver Behauptungen (das Gleiche gilt übrigens auch für die angebliche Heilkraft des Malleins).

Das Serum Rotzkranker und mit Mallein intensiv behandelter Tiere wollen einige Autoren schützend und heilend gefunden haben; andere (z. B. Kleine) fanden das Serum, mochte es nun von empfänglichen oder unempfänglichen Tierarten durch immunisierende Behandlung gewonnen sein, unwirksam, trotz hohen, mit anderen Methoden nachweisbaren Antikörpergehaltes.

Unwirksam zur Behandlung des Rotzes erwies sich übrigens auch das Salvarsan. Neuerdings sind einige Heilungen bei Pferden beobachtet worden, die Optochin in Verbindung mit Arsenpräparaten erhalten hatten. Auch Methylenblau hat sich bei Behandlung von Geschwüren der Haut bewährt (Pfeiler).

k) Die Malleinreaktionen und ihre diagnostische Bedeutung.

Das, wie eben erwähnt, als Schutz- und Heilmittel bedeutungslose Mallein hat sich als Diagnostikum bei Rotz hervorragend bewährt. Auf Einführung des Malleins antwortet nämlich der Rotzinfizierte mit einer lebhaften Reaktion, und zwar auf Dosen, die der Gesunde ganz glatt verträgt. Diese Überempfindlichkeit des Rotzinfizierten gegen das Mallein ist ein willkommener diagnostischer Anhaltspunkt insbesondere zur Erkennung derjenigen Fälle, bei denen die anderen diagnostischen Untersuchungsmethoden versagen. Das Verdienst, den Kampf gegen den Rotz auf der Basis der Malleindiagnose organisiert zu haben, kommt insbesondere Nocard zu.

Die Malleinreaktion ist uns in ihrem Wesen genau so unklar, wie die Tuberkulinreaktion, mit der sie auch in den drei Kardinalreaktionsformen übereinstimmt: Fieberreaktion, Allgemeinreaktion, Lokalreaktion.

Das Fieber beginnt unter Frost 6—8 Stunden nach der Einspritzung einer genügenden Dosis; die Temperatur erhebt sich oft um 1,5—2,5° über die Normaltemperatur, hält sich während der ersten 24 Stunden hoch, um am 2. Tage etwas abzusinken und nach 30—44 Stunden zur Norm zurückzukehren. Die Allgemeinreaktion besteht in Abgeschlagenheit, Appetit- und Freßunlust der geprüften Tiere. Die Lokalreaktion zeigt sich in Form einer heißen, schmerzhaften, teigigen Anschwellung an der Einspritzungsstelle und Schwellung der benachbarten Lymphdrüsen. Sie ist sehr konstant (übrigens kann es ähnlich der Tuberkulinreaktion bei der Malleinreaktion auch zu einer Reaktion an den Rotzherden der inneren Organe kommen — „Fokalreaktion“). Beim gesunden Tier fehlt Fieber und Allgemeinreaktion vollständig, lokal entsteht nur eine vorübergehende kleine Schwellung.

Man wendet zu diagnostischen Zwecken das Mallein in Form der Subkutanprobe, der Hautproben und der Augenprobe an:

α) Die subkutane Probe. Das zu prüfende Tier, dessen Temperatur als normal vorher festgestellt ist, wird an den seitlichen Halspartien mit (je nach der Stärke des Malleins) 0,2—0,4 ccm Mallein eingespritzt und, beginnend von der 6. Stunde nach der Einspritzung, alle 2 Stunden gemessen. Die Tiere müssen in Ruhe und in einem wohltemperierten Raume gehalten, kurz vor den Temperaturmessungen nicht mit kaltem Wasser getränkt werden. Als typische Reaktion gilt, wenn die Temperatur über 40° ansteigt, später als nach 24 Stunden zur Norm zurückkehrt, wenn außerdem eine tagelang bestehende, mindestens 15 cm Durchmesser zeigende Lokalreaktion vorhanden ist. Diese Lokalreaktion ist der wichtigste und ausschlaggebende Bestandteil der Malleinreaktion. Schon allein für sich bestehend, gestattet sie den Rückschluß auf Rotzinfektion. Bleibt jede Reaktion aus, so kann Rotzinfektion nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da sich das betreffende Individuum noch in dem nicht reaktionsfähigen Inkubationsstadium befinden kann. Es empfiehlt sich für solche Fälle Wiederholung der Prüfung nach 2—3—4 Wochen. Aber auch dann kann die Reaktion fehlen.

β) Die Hautproben. Im Anschluß an die Ausarbeitung der lokalen Tuberkulinanwendung hat sich auch die Hautapplikation des Malleins eingebürgert. Sie wird im allgemeinen an den seitlichen Halspartien vorgenommen. Nach kurzer traumatischer Reaktion folgt eine lokale Entzündung, die oft mit Bildung von Bläschen einhergeht. Auch diese Reaktion ist, wenn Schwellung und Bläschenbildung eintritt, zuverlässig. Das Mallein wird unverdünnt entweder kutan oder perkutan oder intrakutan angewandt; man kann auch zweckmäßig mehrere dieser Methoden kombinieren.

γ) Die Augenprobe. Zur Verwendung gelangt ebenfalls unverdünntes Mallein. Die Reaktion tritt 3—8 Stunden nach der Instillation auf und dauert wenige Stunden bis zu 36 Stunden, seltener 2—3 Tage. Sie besteht in stärkerer Sekretbildung der Bindehaut bis zur Eiterbildung. Letztere beweist beinahe unzweifelhaft Rotz, schleimig-eiterige Reaktion zeigt dringenden Rotzverdacht an. Nach manchen Autoren genügt jede Vermehrung der Sekretion zur Begründung des Rotzverdachtes. Die Augenprobe läßt eine nachfolgende subkutane Probe unbeeinflußt. Bei positivem Ausfall dieser Subkutanprobe flammt eine bereits abgelaufene konjunktivale Reaktion wieder auf. Die Augenprobe beeinflußt das Blutbild bei der serologischen Untersuchung nicht.

m) Serodiagnostik der Rotzinfektion.

Neben der Malleinprüfung rotzverdächtiger Pferde haben in den letzten Jahren diagnostische Serumuntersuchungen immer größere Bedeutung gewonnen.

α) Agglutination. Als Testobjekt dienen mit 0,85% Kochsalz von der Agaroberfläche abgeschwemmte und mit 0,5% Phenol versetzte, homogen milchige Rotzbazillenemulsionen eines agglutininempfindlichen Stammes. Die Reaktion wird in der üblichen Weise bei 37° angestellt, aber 24—48 Stunden lang beobachtet. Beweisend ist völlige Klärung der trüben Flüssigkeit und Bildung eines bröckeligen (nicht schleimigen) Bodensatzes.

Zu beachten ist, daß beweiskräftiger erst eine Agglutination in der Serumverdünnung von mehr als 1:1000 ist, da 1:250—1:400, seltener 800 oder 1000 auch das Serum normaler Pferde (ähnlich auch das der Meerschweinchen und Menschen) reagiert. In Rotzfällen kann die Agglutination bis zur Verdünnung 1:10000 und darüber positiv gefunden werden. Höhere Agglutinationswerte werden aber bei Pferden auch nach dem Überstehen anderer Infektionskrankheiten gefunden. Wichtig ist, daß durch vorherige Malleineinspritzung das Serum gesunder Pferde Rotzbazillen in hohen Verdünnungen agglutinieren kann. Ausbleiben der Agglutination schließt Rotz nicht aus (ebenso wie man die Agglutination sicherer Rotzbazillen zur Erkennung der Rotzkrankheit durch Nachweis der Agglutinine benutzen kann, kann man natürlich auch umgekehrt mit Rotzagglutinin einen rotzverdächtigen Stamm identifizieren).

β) Präzipitation. Nach mancherlei Versuchen hat sich folgendes Vorgehen als zweckmäßig erwiesen: Das Serum kommt unverdünnt in Spitzgläschen und wird mit der Antigenlösung überschichtet. Ringbildung innerhalb 2 Stunden, entspricht positiver Reaktion. Die Antigenlösung besteht aus einer Lösung des „Trockenmalleins Foth“ (0,025 g in 10 ccm phys. NaCl) oder Rotzbazillenextrakten. Die Methode ist zwar einfach, aber nicht so zuverlässig wie das Verfahren der Komplementablenkung.

γ) Komplementbindung. Die zu prüfenden Sera werden 1 Stunde bei 56—60° inaktiviert. Zur Herstellung des Antigens werden 24—48stündige Agarkulturen mit Kochsalzlösung abgeschwemmt, 2 Stunden auf 60° erwärmt, 4 Tage lang der Autolyse überlassen und zentrifugiert: die klare Flüssigkeit ist das Antigen. Das hämolytische System ist das übliche, doch verwendet man die sogenannte kleinste lösende Komplementdosis.

Man führt in der Regel eine qualitative und eine quantitative Prüfung aus. Zuerst nur mit 0,2 ccm Serum. Ist die Reaktion dann positiv, so werden abgestufte Dosen (0,2—0,1—0,05—0,02) untersucht. Tritt bis zur Dosis 0,1 und noch weiter Komplementbindung ein, so ist die Diagnose Rotzinfektion gesichert. Tritt sie erst bei 0,2 ein, so sind noch weitere diagnostische Methoden heranzuziehen. Bei exaktem Vorgehen gibt es nur wenige Fehlergebnisse. Nach Mießner kann in 1,27% der Fälle positive Reaktion vorliegen, ohne daß Rotz nachgewiesen wird; und in 10,1% der Fälle bleibt die Komplementbindung aus, obwohl es sich um rotzige Pferde handelt. Die komplementbindenden Antikörper treten frühestens 7 Tage nach der Infektion auf, können aber auch erst nach 3 Wochen erscheinen. Bei negativem Ausfall ist daher Wiederholung auch dieser Reaktion angezeigt.

δ) Andere Serumreaktionen. Die die Phagozytose der Rotzbazillen befördernde Wirkung des Blutserums — gemessen mit Hilfe der üblichen Opsoninuntersuchung — soll bei rotzkranken Individuen vermindert sein; es finden sich aber bei rotzkranken Pferden auch normale Werte. Die Reaktion ist daher diagnostisch bedeutungslos.

Vergeblich waren auch die Versuche, die Malleinüberempfindlichkeit mit dem Serum rotzkranker Pferde auf gesunde Kaninchen und Meerschweinchen passiv zu übertragen; auf 24 Stunden später nachfolgende Bluteinspritzung von Mallein, Rotzbazillenextrakt und abgetöteten Rotzbazillen traten Erscheinungen ein, die in der gleichen Stärke auch bei Kontrolltieren sich zeigten.

Ebenso versagte der zu diagnostischen Zwecken angewendete „Pfeiffersche Versuch", ferner die Ascolische Meiostagminreaktion.

Von Bedeutung zu werden verspricht dagegen die sogenannte Konglutinationsreaktion (Pfeiler und Weber). (Näheres über dieselbe s. im Kapitel Immunität dieses Lehrbuches): sie erwies sich positiv in Rotzfällen, in denen die Komplementbindung versagte. Die ähnlich aufgebaute K.H.-Reaktion (= Komplementablenkung + Hämagglutination [Schütz, Pfeiler]) ergibt im wesentlichen mit der Komplementablenkung übereinstimmende Ergebnisse.

ε) Vergleich der verschiedenen diagnostischen Methoden. Der positive Ausfall der Malleinreaktion, besonders in Form der Augenprobe, beweist in der Regel das Vorliegen von Rotz; ihr Ausbleiben schließt aber Rotz nicht mit Sicherheit aus. Immerhin reagieren von den infizierten Tieren mehr als 90%.

Die Agglutination hat heute keine praktische, sondern eigentlich nur noch historische Bedeutung. Die Annahme, daß die durch sie ermittelten Werte Rückschlüsse auf das Alter der Rotzkrankheit zulassen, ist vielfach nicht zutreffend. Ihr besonderer Wert liegt, abgesehen von der Einfachheit ihrer Anstellung darin, daß sie oft früh positiv ausfällt, manchmal früher als die sonst sehr empfindliche Komplementbindung. Frühe Ausschläge ergibt im übrigen besonders die Präzipitation. Über die diagnostische Leistungsfähigkeit der Komplementbindungsreaktion wurden bereits oben zahlenmäßige Angaben gemacht.

Es ergibt sich ohne weiteres, daß im Interesse der Sicherheit der verantwortlichen Rotzdiagnose zweckmäßig mehrere diagnostische Methoden (Malleinprobe, Komplementbindung) nebeneinander heranzuziehen sind.

5. Epidemiologie.

Der Rotz soll in Australien unbekannt sein: im übrigen kommt er in allen Weltteilen vor, aber in sehr verschiedener Ausdehnung. In Europa ist vom Rotz besonders Rußland heimgesucht. Deutschland stand vor dem Weltkriege, dank der energischen Bekämpfung, recht günstig da.

Der Rotz tritt vorwiegend auf als Krankheit der Einhufer, also der Pferde, Esel, Maultiere und Maulesel. Spontaner Rotz wird außerdem bei Katzen, Raubtieren, Ziegen, selten bei Hunden und Kaninchen

beobachtet. Er kommt nicht vor bei Schweinen, Schafen, Meerschweinchen, Rindern und Kaltblütern. Dagegen, wie erwähnt, beim Menschen.

Die Erkrankung ist unter den Pferden bisweilen, d. h. beim Herrschen offenen Rotzes, sehr ansteckend. Die Übertragung erfolgt höchstwahrscheinlich durch direkten Kontakt von Tier zu Tier, ferner und hauptsächlich durch infizierte Sachen, z. B. Benutzung gemeinsamer Futtergeräte, gemeinsamer Krippen usw. Am infektiösesten sind natürlich an sich die akuten Fälle mit viel Ausfluß und dementsprechend Ausscheidung zahlreicher Rotzbazillen. Praktisch sind aber ebenso gefährlich die chronischen leichten Fälle offenen Rotzes, da sie lange unerkannt bleiben. Namentlich für die Ansteckung des Menschen haben diese chronischen unerkannten Rotzfälle besonders verhängnisvolle Bedeutung.

Unter den Menschen erkranken vorzugsweise diejenigen, welche viel mit Pferden umzugehen haben, wie Tierärzte, Kavalleristen, Roßschlächter, Abdecker, Pferdeknechte.

6. Prophylaxe und gesetzliche Bestimmungen.

Die gesetzlichen Bestimmungen über die Bekämpfung des Rotzes sind so umfassend, daß sich an ihrer Hand die Methoden der wirksamen Prophylaxe des Rotzes am besten auseinandersetzen lassen. Da der Rotz vor allem eine Erkrankung der Pferde ist, liegt seine Bekämpfung in erster Linie dem beamteten*) Tierarzt ob. Eine erfolgreiche Tätigkeit dieses bedeutet daher auch eine wirksame Bekämpfung des Menschenrotzes. Die gesetzlichen Bestimmungen der Rotzbekämpfung finden sich daher vor allem im Reichsviehseuchengesetz, für die Bekämpfung des Menschenrotzes enthält das Reichsseuchengesetz sowie die Sondergesetze der einzelnen Bundesstaaten die erforderlichen Bestimmungen.

Die Bestimmung des Reichsviehseuchengesetzes erstrecken sich auf die a) Anzeigepflicht, b) Ermittelung des Seuchenausbruches und c) die Schutzmaßregeln.

Die Anzeigepflicht regelt sich nach den, auch für andere Viehseuchen (s. das Kapitel Rauschbrand) gültigen, Bestimmungen; ebenso im wesentlichen die Ermittlung des Seuchenausbruchs, die dem beamteten Tierarzt zufällt. Für diese Ermittlung ist weitgehende Anwendung der modernen serologischen Untersuchungen vorgeschrieben. Weiter wird festgestellt, ob Berührungen des erkrankten Pferdes mit anderen Pferden stattgefunden haben, ob gemeinsame Futter- und Tränkgeräte benutzt worden sind usw. Wenn nötig können auch tierärztliche Untersuchungen aller Pferde des Seuchenortes und der nächsten Umgebung angeordnet werden.

Die Bekämpfung erstreckt sich zunächst auf eingehende Belehrung über die Ansteckungsgefahr für alle in Betracht kommenden Menschen mit besonderer Berücksichtigung der für die erkrankten Pferde besonders zu bestellenden Wärter, die natürlich keine offenen Hautwunden haben dürfen. Der Ausbruch der Seuche wird in den Amtsblättern bekannt gemacht. Der verseuchte Stall wird als solcher deutlich gekennzeichnet.

Die unzweideutig an Rotz *erkrankten* Tiere sind sofort abzusondern und möglichst bald der Tötung zuzuführen. Beim Transport ist jeder Kontakt mit anderen Pferden zu verhüten. Abhäuten der Kadaver ist zu vermeiden, ihre Unschädlichmachung erfolgt nach einer besonderen Anweisung.

Die *seuchenverdächtigen* Tiere, d. h. solche, die auf Grund klinischer Anzeichen und auf Grund von Ergebnissen der Blutuntersuchungen als verdächtig bezeichnet werden, können ebenfalls zwangsweiser Tötung zugeführt werden, wenn

*) Blutuntersuchungen auf privates, auch tierärztliches (!) Ersuchen müssen von den amtlichen Untersuchungsstellen abgelehnt werden.

die Durchführung anderweitiger Schutzmaßnahmen nicht sicher garantiert ist, oder wenn eine beschleunigte Unterdrückung im öffentlichen Interesse liegt. Bis zur Tötung oder bis zur Erklärung des Unverdächtigseins müssen die seuchenverdächtigen Tiere abgesondert werden. Sie dürfen nicht an andere Plätze transportiert, nicht ohne Erlaubnis getötet werden.

Als ansteckungsverdächtig gelten alle Pferde, die mit den kranken oder seuchenverdächtigen in Berührung kommen. Sie müssen in besonderen Stallungen gehalten werden, in die keine anderen Pferde eingestellt werden dürfen; sie werden alle 2 Wochen amtstierärztlich untersucht. Sie können aber unter der Voraussetzung völliger Absonderung von anderen Pferden zu wirtschaftlichen Zwecken in der Feldmark benutzt werden. Auch Tötung der ansteckungsverdächtigen Pferde kann angeordnet werden, wenn die sofortige Unterdrückung der Seuche im öffentlichen Interesse liegt. Auch können diagnostische Untersuchungen (z. B. Blutuntersuchungen) dieser Tiere angeordnet werden. Ebenso eine 6 Monate lang dauernde Beobachtung. Kein ansteckungsverdächtiges Tier darf wegtransportiert oder ohne Erlaubnis getötet werden.

Die Seuche gilt als erloschen, wenn alle Erkrankten getötet, die Seuchen- und Ansteckungsverdächtigen entweder getötet oder für rotzfrei erklärt sind und wenn eine gründliche Desinfektion der verseuchten Stallungen ausgeführt ist.

Die gleichen Bekämpfungsmaßnahmen gelten natürlich auch für den Rotz der Esel, Maulesel und Maultiere.

Wesentlich unterstützt wird die Rotzbekämpfung durch die Gewährung von Entschädigungen für die zwangsweise getöteten Tiere. Wichtig ist weiter die Verpflichtung für die Ortspolizeibehörden, jeden Fall von Rotz dem Generalkommando des betreffenden Armeekorps, den Vorständen der Staatsgestüte, zutreffendenfalls dem Garnisonsältesten, Stadtkommandanten usw. bekannt zu geben.

Bei Vorkommen von Menschenrotz besteht ebenfalls Anzeigepflicht (in erster Linie für den Arzt). Dann erfolgt Feststellung der Erkrankung durch den beamteten Arzt (durch bakteriologische Untersuchung und, wenn nötig, Sektion). Die weiteren Maßnahmen, die im Einklang mit den veterinärpolizeilichen Maßnahmen stehen müssen, bestehen in strengster Absonderung des Erkrankten; die Krankheitsverdächtigen sind in Beobachtung zu nehmen und bei dringendem Verdacht abzusondern. Die Umgebung des Erkrankten ist über die Ansteckunggefahr aufzuklären. Es ist für eine sorgfältige fortlaufende Desinfektion (besonders des Auswurfs, des Nasenschleims von Eiter, Verbandstoffen, Bettwäsche) am Krankenbett zu sorgen und nach Aufhören der Krankheit Schlußdesinfektion der Wohnung vorzunehmen. Die Leichen der an Rotz Verstorbenen sind sachgemäß, d. h. unschädlich zu beseitigen. Auch in Fällen von Menschenrotz ist Mitteilung an militärische Behörden in einem Umkreis von 20 km zur Pflicht gemacht.

Rotzkulturen können nur unter Beobachtung der für die Versendung gefährlicher Krankheitserreger geltenden Bestimmungen versandt werden. Im Umgang mit Rotzerregern ist große Vorsicht geboten; es genügen offenbar, wie bedauerlicherweise vorgekommene Laboratoriumsinfektionen lehren, minimale Mengen des Virus und übersehene kleine Verletzungen der Haut, um tödliche Infektionen beim Arbeiten mit Rotzerregern zu ermöglichen.

Literatur.

Loeffler, Die Ätiologie der Rotzkrankheit. Arb. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. I, 1886.

Wladimiroff, Rotz. Handb. d. path. Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann, II. Aufl., Bd. IV.

Tetanus.

Von

weil. Professor Dr. **Paul H. Römer,**

Halle a. S.

Mit 7 Figuren im Text.

1. Geschichtliches. Der Tetanus ist glücklicherweise eine seltene Krankheit, aber für den Befallenen äußerst qualvoll. Vielleicht ist es diejenige Krankheit, die wegen der bei erhaltenem Bewußtsein vorhandenen quälenden Erscheinungen von der schlimmsten Todesangst begleitet ist, die für eine Erkrankung des Menschen in Frage kommt. Schon rein menschliche Empfindungen sollten daher jeden Arzt verpflichten, sich mit dieser Krankheit trotz ihrer Seltenheit genau vertraut zu machen.

Hinzu kommt, daß das Symptomenbild des Tetanus höchst merkwürdig ist. Daher ist es uns auch ohne weiteres verständlich, daß der Tetanus trotz seiner Seltenheit die Ärzte des Altertums so lebhaft beschäftigt hat, daß zum wenigsten in der Wiedergabe und in der Einteilung der verschiedenen klinischen Erkrankungsbilder schon aus Hippokratischer Zeit uns Beschreibungen überkommen sind, die sich noch heute sehen lassen können. Die jederzeit vorhandenen kriegerischen Verwicklungen mit der dabei unvermeidlichen Häufung der Tetanuserkrankungen mögen auch im Altertum oft reichlichen Beobachtungsstoff geliefert und vor allem die Erkenntnis gefestigt haben, daß der Tetanus besonders gern an Verletzungen sich anschließt.

Unbefriedigend waren aber alle dem menschlichen Ursächlichkeitsbedürfnis entsprungenen Versuche, eine Erklärung dafür zu finden, warum an Verletzungen manchmal Tetanus sich anschloß und warum andere Male nicht. Wir brauchen hier nicht auf die mehr oder weniger gelehrten Vorstellungen einzugehen, die bald in einer besonderen Beschaffenheit der Wunde, bald in dem Vorhandensein von Fremdkörpern in ihr, bald in besonderen klimatischen Einflüssen oder auch in psychischen Ursachen den „Nervenreiz" sahen, der den abnormen Erregungszustand der nervösen Apparate und damit das Bild des Tetanus veranlasse. Jede einzelne Erklärung ließ einen solchen Rest von Widersprüchen und Unaufgeklärtem, daß die Erinnerung an diese Vorstellungen für uns heute kaum mehr Befruchtendes birgt.

Es blieb den Blick großzügig denkender Kliniker aus der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts (Roser, Griesinger, Billroth, Strümpell) vorbehalten, richtige Vorstellungen über die Ursache des Tetanus zu begründen und der mit den Methoden Robert Kochs arbeitenden Bakteriologie gelang es, die endgültige Aufklärung im Sinne jener Vorstellungen zu liefern.

Die genannten Kliniker erfaßten das Wesen der Krankheit durchaus richtig als das einer Infektionskrankheit, hervorgerufen durch ein von außen stammendes belebtes Wesen, das offenbar durch die Fähigkeit der Erzeugung eines ähnlich dem Strychnin wirkenden Giftes ausgezeichnet sei. Der Tierversuch wies dann den Weg zur Verwirklichung dieser Vorstellung. Im Jahre 1884 konnten zwei italienische Forscher — Carle und Rattone — mit dem ausgekratzten Inhalt einer Aknepustel, von der Tetanus ausgegangen war, bei Kaninchen durch intramuskuläre und intraneurale Verimpfung Tetanus erzeugen. Das gleiche gelang im Jahre 1885 durch Verimpfung von Gartenerde dem unter Flügges Leitung in Göttingen arbeitenden Nicolaier bei Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen. Auch gelang Nicolaier die Weiterimpfung des Tetanus von Tier zu Tier durch Übertragung des Eiters an der Infektionsstelle. Damit war der Beweis geliefert, daß ein lebendes Wesen die Ursache des Tetanus ist.

Nicolaier machte es auch schon wahrscheinlich, daß ein von ihm im Wundleiter gesehenes schlankes Köpfchensporen tragendes Stäbchen der vermutete Erreger sei. Die Beweisgründe zugunsten der Annahme eines Kleinlebewesens als Ursache des Tetanus verdichteten sich noch mehr, als Rosenbach die künstliche Erzeugung von Tetanus mit dem Eiter eines Falles von Frostgangrän am Fuß gelang, von der Tetanus ausgegangen war.

Die endgültige Aufklärung lieferte dann 1887 Kitasato, der mit den Reinzüchtungsmethoden Robert Kochs arbeitend das von Nicolaier gesehene Stäbchen auf dem Wege der Anaerobiose rein züchtete und mit den Reinkulturen das klassische Bild des Tetanus bei empfänglichen Versuchstieren erzeugte. Seitdem dürfen wir es als eine gesicherte Tatsache betrachten, daß das Nicolaier-Kitasatosche Stäbchen der Erreger des Tetanus ist.

2. Morphologie des Erregers.

Der Tetanuserreger ist ein schlankes, durchschnittlich 2—4 μ langes und 0,3—0,5 μ breites Stäbchen mit leicht abgerundeten Ecken. Das Stäbchen ist im allgemeinen gerade, es hat höchstens eine ganz leichte bogenförmige Krümmung. In künstlichen Kulturen zeigt der Bazillus Neigungen zur Bildung längerer Fäden. Im übrigen findet sich hinsichtlich der Lagerung der einzelnen Stäbchen zueinander, eine gespreizte (V)-Form oder auch parallele Lagerung (s. Fig. 1). Das Tetanusstäbchen ist recht hinfällig und in etwas älteren Kulturen, besonders in Bouillon, zeigen die Stäbchen Auflösungserscheinungen, nehmen an Zahl ab, um schließlich dem Gebilde allein Platz zu machen, das dank seiner besonderen Widerstandsfähigkeit ein Weiterbestehen des Tetanuserregers auch unter ungünstigen Bedingungen gewährleistet — der Spore.

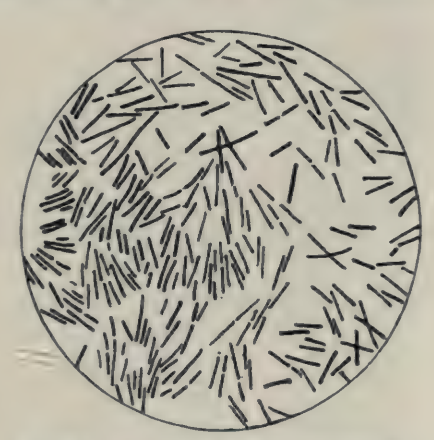


Fig. 1. Sporenfreie Tetanusbazillen. 3tägige Gelatinekultur. Vergr. 1 : 1000.

Die Tetanusspore findet sich stets endständig und zwar — beurteilt nach der Bewegung des Stäbchens — sowohl am Vorderende wie am Hinterende. Jedes Stäbchen besitzt nur eine Spore. Ein Auskeimen von zwei Sporen an beiden Polen desselben Stäbchens kann dadurch vorgetäuscht werden, daß an den entgegengesetzten Enden zweier fadenförmig hintereinander liegender Stäbchen Sporen sitzen, wodurch sich das scheinbare Bild eines hantelförmigen langen Stäbchens mit zwei endständigen Sporen ergibt.

Der Tetanusbazillus ist beweglich, seine Eigenbewegung ist indes wenig lebhaft und kann völlig vermißt werden, wenn man nicht tunlichst für Körperwärme und Sauerstoffreiheit in der Umgebung des zu untersuchenden Präparates sorgt. Die Bewegungsfähigkeit verdankt er peritrich angeordneten Geißeln, deren Zahl sehr groß und kaum zuverlässig zu bestimmen ist. Schätzungsweise sind es 30—50, gelegentlich 100 Einzelgeißeln.

Der Tetanusbazillus ist mit den gewöhnlichen Anilinfarben in der gebräuchlichen Stärke leicht darzustellen; es ist aber die oben

erwähnte Tatsache zu berücksichtigen, daß er in älteren Kulturen leicht zerfällt und damit auch bei der Färbung nur ein schattenhaftes Bild liefert. Der Gramfärbung gegenüber soll sich der Tetanusbazillus nach den Angaben der meisten Lehrbücher als gramfest erweisen; nach neueren Feststellungen (Eymer) trifft dies indes keineswegs zu. Die meisten Tetanusbazillen entfärben sich bei Anwendung des Gramverfahrens vollständig und nur Sporen sowie den Sporen angrenzende Stäbchenteile behalten hier und da und auch dann nur unvollkommen die Färbung mit Jod-Pararosanilin bei. Diese Entfärbung beim Gramverfahren gilt sowohl für die unmittelbare, aus Mensch und Tier dargestellten wie für die Kulturbazillen. Die Tetanussporen sind mit den üblichen Sporenfärbungsmethoden leicht — im Vergleich zu manchen anderen, z. B. den Milzbrandsporen, besonders leicht — darstellbar. Die Geißelfärbung gelingt an jungen und oft überimpften Kulturen besonders nach der Zettnowschen Methode und weist die beschriebene große Zahl stark geschlängelter Geißeln nach (s. Fig. 3).

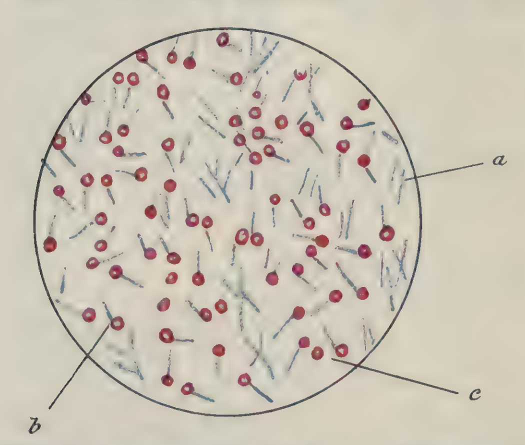


Fig. 2. Tetanusbazillen mit Sporen. Färbung nach Thesing. Vergr. 1 : 1000. *a* Bazillen ohne Sporen, *b* Bazillen mit Sporen (Trommelschlägelform), *c* freie Sporen.

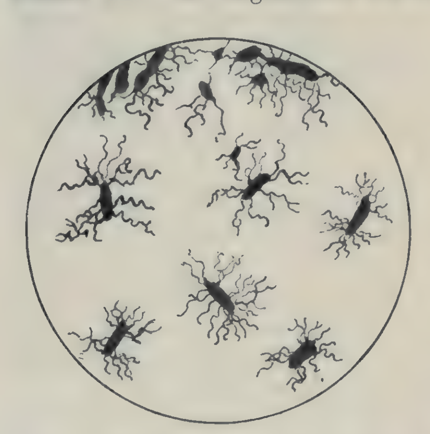


Fig. 3. Tetanusbazillen mit Geißeln. Geißelfärbung nach Zettnow.

3. Die Züchtung des Tetanusbazillus, sein Verhalten und Aussehen in künstlichen Nährböden, Widerstandsfähigkeit gegen Desinfektionsmittel.

Der Tetanusbazillus gehört zu den obligaten Anaerobiern. Bei der künstlichen Züchtung müssen daher unter den für die Anaerobenkultur in Betracht kommenden Methoden diejenigen gewählt werden, die tunlichst Sauerstoffreiheit des Nährbodens und seiner Umgebung gewährleisten; insbesondere gilt das für den Versuch der ersten Herauszüchtung eines Stammes aus dem tetanischen Menschen oder Tier.

Im übrigen wächst der Tetanuserreger auf den üblichen Nährböden, wobei Zusatz reduzierend wirkender Stoffe (wie ameisensaures Natron, Traubenzucker, indisch-schwefelsaures Natron natürlich nützlich sind. Häufig gelingt schon bei der ersten Herauszüchtung die Züchtung in hochgeschichtetem Agar, wobei man die an-

aeroben Wachstumsbildungen zweckmäßig noch erhöht durch Aufgießen einer ungefähr 2 cm hohen Schicht im Röhrchen. Das gleiche gilt für die Züchtung in Gelatine.

Nicht ganz einfach ist die Gewinnung von Reinkulturen. Auch der von Kitasato empfohlene Kniff, das Ausgangsmaterial eine halbe Stunde auf 75° zu erhitzen, führt nicht immer zum Ziel. Recht empfehlenswert ist dagegen das Plattenverfahren in der von Lentz empfohlenen Anwendungsart. Die Bedingungen der Anaerobiosis sind hier durch das unmittelbar vorausgehende Auskochen des Agars, durch die Absorption des Sauerstoffes aus seiner Umgebung mit Hilfe der Pyrogallussäure, sowie durch den luftdichten Plastilinabschluß der Platten genügend gewährleistet, um reichliches Wachstum zu ermöglichen. Es empfiehlt sich aber baldige Abimpfung von der einmal geöffneten bewachsenen Platte auf weitere anaerobgehaltenen Nährböden.

In Bouillon sorgt man für anaerobe Verhältnisse am einfachsten und wirksamsten durch Verdrängung der Luft mit im Kippschen Apparat erzeugtem Wasserstoff, Verschluß mit luftdichtem Gummistopfen und Abschmelzen der durch den doppelt durchbohrten Gummistopfen gehenden, den Wasserstoff zu- und abführenden Glasröhren nach völlig erfolgter Luftverdrängung. Bei Bebrütung großer Literkolben geht man ebenso vor; nur muß man hier wegen der Gefahr des Platzens der Kolben durch die reichlich vom Tetanus gebildeten Gase die Vorsicht anwenden, das abführende Glasrohr nicht abzuschmelzen, sondern in ein mit Quecksilber gefülltes Becherglas zu leiten.

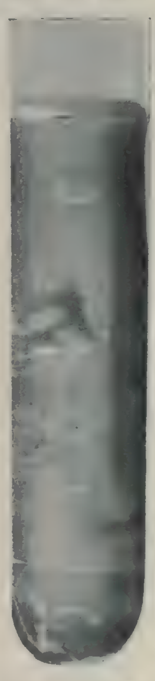


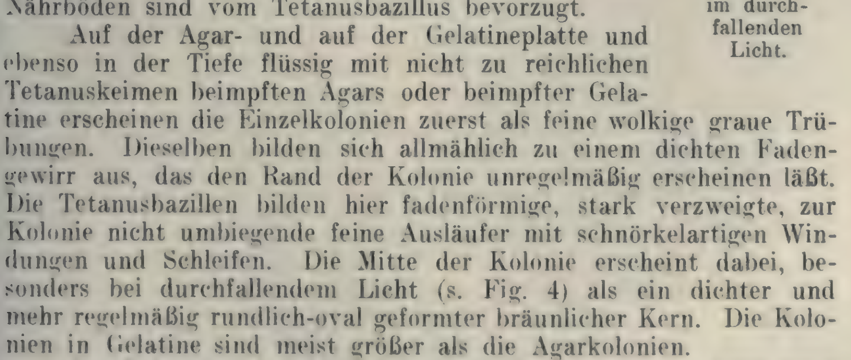
Fig. 4. Tetanus. Gelatinekultur im durchfallenden Licht.

Die für viele Anaerobier gemachte Feststellung, daß ihre Züchtung unter im übrigen aeroben Bedingungen möglich ist, wenn sie in Symbiose mit Aerobiern gezüchtet werden, gilt auch für den Tetanusbazillus, da er z. B. mit dem Heubazillus zusammen nicht nur üppig wächst, sondern auch das später zu schildernde Gift recht reichlich bilden kann. Auch Einbringung von tierischen oder pflanzlichen Organstücken (nach Tarozzi) in frischem oder gekochtem Zustand gestattet dem Tetanusbazillus Wachstum in Bouillon auch unter sonst aeroben Bedingungen. Auf diese Weise ist es z. B. gelungen, aus den inneren Organen von Meerschweinchen, die mit Tetanusbazillen künstlich infiziert waren, den Tetanus zu züchten.

Für die Weiterzüchtung der einmal gelungenen Reinkultur genügt die tiefe Stichimpfung hochgeschichteter Agarröhrchen.

Die für das Wachstum günstigste Temperatur entspricht der Körperwärme: unterhalb 14° findet kein Wachstum, auch kein Auskeimen von Sporen mehr statt. Bei 37° erfolgt die Sporenbildung bereits nach 24—30 Stunden, reichlicher allerdings erst nach 3—4 Tagen.

Neutrale oder schwach alkalische Reaktion der Nährböden sind vom Tetanusbazillus bevorzugt.



Auf der Agar- und auf der Gelatineplatte und ebenso in der Tiefe flüssig mit nicht zu reichlichen Tetanuskeimen beimpften Agars oder beimpfter Gelatine erscheinen die Einzelkolonien zuerst als feine wolkige graue Trübungen. Dieselben bilden sich allmählich zu einem dichten Fadengewirr aus, das den Rand der Kolonie unregelmäßig erscheinen läßt. Die Tetanusbazillen bilden hier fadenförmige, stark verzweigte, zur Kolonie nicht umbiegende feine Ausläufer mit schnörkelartigen Windungen und Schleifen. Die Mitte der Kolonie erscheint dabei, besonders bei durchfallendem Licht (s. Fig. 4) als ein dichter und mehr regelmäßig rundlich-oval geformter bräunlicher Kern. Die Kolonien in Gelatine sind meist größer als die Agarkolonien.

Im Gelatinestich bilden sich wagerecht vom Stich ausgehende feine federartige oder distelartige Ausläufer, so daß die Kultur mit

einem Tannenbaum verglichen werden kann. In der Tiefe der Gelatinekultur kommt es nach 10—14 Tagen — jedoch durchaus nicht bei allen Kulturen — zu einer Verflüssigung der Gelatine. Das Aussehen im Agarstich ist zwar grundsätzlich der Gelatinekultur ähnlich; jedoch finden offenbar die seitlichen Ausläufer im festeren Agar mehr Widerstände, dabei erscheint die Agarstichkultur meist nicht so breit.

Die Gasbildung in Agar oder Gelatine ist gering oder kann ganz fehlen.

In Bouillon zeigt sich nach 24—48 Stunden eine gleichmäßige Trübung, die in den nächsten Tagen zunimmt, um dann einer allmählichen, in der Regel aber nicht vollständigen Klärung unter Bildung eines Bodensatzes zu weichen. In der Bouillon findet auch lebhaftere Gasbildung statt, die gebildeten Gase bestehen zum größten Teil aus Kohlensäure, zum kleineren Teil aus Kohlenwasserstoffen. Die Tetanuskultur, insbesondere die Bouillonkultur hat den fauligen Geruch der anaeroben Kultur, doch mischt sich gerade beim Tetanusbazillus ein ihn kennzeichnender und dem Kenner unverkennbarer, schwer zu beschreibender „Tetanusgeruch" bei.

Milch bringen manche Tetanusstämme zur Gerinnung, andere nicht. Das gebildete Kaseingerinnsel wird später peptonisiert und verflüssigt. Der von v. Hibler zur Anaerobenzüchtung empfohlene Hirnbrei wird geschwärzt.

Die verschiedenen Tetanusstämme wachsen im allgemeinen recht gleichmäßig, indem das geschilderte Aussehen auf den verschiedenen Nährböden mit großer Regelmäßigkeit wiederkehrt; die wachsen also insofern „typisch". Indes gleichen andere Anaerobier, wie Rauschbrand und Ödembazillus, in ihrem Kulturaussehen den Tetanusbazillen so, daß es unmöglich ist, lediglich auf Grund des kulturellen Verhaltens die Diagnose auf Tetanus mit Sicherheit zu stellen.

Gegen physikalische und chemische Einflüsse ist das Tetanusstäbchen sehr hinfällig; um so widerstandsfähiger sind die Sporen. An Holzsplittern angetrocknet halten sie sich, vor Licht geschützt, jahrelang lebend. Die Angaben über ihre Widerstandsfähigkeit gegen hohe Temperaturen und gegen die üblichen chemischen Desinfektionsmittel gehen wegen den verschiedenen Bedingungen, unter denen die Untersuchungen angestellt wurden, etwas auseinander. Im allgemeinen bestehen folgende Feststellungen zu Recht:

In strömendem Wasserdampf von 100° gehen die Tetanussporen in 5 Min. zugrunde,
in heißem Wasser von 90° in 1 Stunde,
in trockener Hitze von 120° in 20—30 Min.,
durch 5%ige Karbolsäure in 15 Stunden,
in 5%iger Karbolsäure + 0,5%iger Salzsäure in 2 Stunden,
in 1%igem Sublimat in 3 Stunden,
in 1%igem Sublimat + 0,5%iger Salzsäure in 30 Min.

Die Feststellungen über die Hitzewiderstandsfähigkeit der Tetanussporen sind u. a. von großer praktischer Bedeutung wegen der Gefahr von Einspritzung ungenügend sterilisierter Gelatine. Man wird hier ein mindestens viertelstündiges Sterilisieren bei 105—106° im Autoklaven verlangen müssen.

4. Verhalten des Tetanuserregers zum Körper.

a) Eingangspforte. Voraussetzung für das Zustandekommen der Tetanuserkrankung ist in der Regel das Eindringen des Tetanusbazillus oder der Tetanussporen durch Verletzungen der Körperbedeckungen — seien es nun Haut- oder Schleimhautwunden. Verletzungen der Haut sind dabei für den Menschen und das Pferd die wichtigste Eingangspforte. Insbesondere tiefgehende Verletzungen, wie Pfählungsverletzungen, Schußwunden beim Menschen, Hufverletzungen durch einen eingetretenen Nagel beim Pferd, sind als Eingangspforte vorzüglich geeignet. Von Schleimhautwunden sind besonders gefährdet die Wundfläche des frisch entbundenen Uterus (Tetanus puerperalis). Indes ist es durchaus nicht ausgeschlossen, daß der Tetanuserreger auch durch unverletzte Schleimhaut durchtreten in die inneren Organe gelangen, und unter besonderen disponierenden Umständen sich vermehren und damit zu einer Erkrankung mit nicht nachweisbarer Eingangspforte — „rheumatischer Tetanus" — führen kann. Einen gewissen Anhaltspunkt für die Berechtigung dieser Annahme ist unter anderen durch den Nachweis geliefert, daß das Blut erwachsener Rinder sehr oft Tetanusantitoxin enthält, vermutlich infolge einer unbemerkten Infektion mit dem im Darm des Rindes dauernd vorhandenen Tetanusbazillen (Römer, Joseph).

b) Disposition. Gerade in solchen Fällen von rheumatischem Tetanus wird man an die Möglichkeit einer durch besondere Umstände bedingten Prädisposition denken müssen. Wir sind aber leider weit davon entfernt, derartige disponierende Ursachen wirklich zu kennen. Die wichtigste „Disposition" werden immer Verletzungen der oben beschriebenen Art bilden, wobei das Zustandekommen der Tetanuserkrankung wesentlich unterstützt wird durch gleichzeitige Mischinfektion mit anderen Bakterien; das ist aber verhängnisvollerweise eine Bedingung, die unter natürlichen Verhältnissen fast immer gegeben ist.

Die außerordentlich verschiedene Disposition verschiedener Tierarten für den Tetanus hängt auf das Engste mit ihrer Empfindlichkeit gegen das Tetanusgift zusammen und wird weiter unten besprochen werden. Hier sei nur das Gesamtergebnis vorweg genommen: Je höher die Giftempfindlichkeit, um so stärker im allgemeinen die Disposition für die natürliche Erkrankung an Tetanus (über scheinbare Ausnahmen s. weiter unten).

c) Inkubation. Die Inkubationszeit des menschlichen Tetanus schwankt von Fall zu Fall sehr; die Ergebnisse verschiedener Beobachtungen geben teils Tage, teils Wochen an. Die kürzeste Inkubationszeit, die überhaupt beobachtet ist, beträgt 2 Tage; doch ist das ein Ausnahmefall. Die Mehrzahl der Fälle erkrankt in der 2. Woche nach stattgefundener Verletzung bzw. Infektion. Nach einer Zusammenstellung Roses erkrankten 30% der Fälle in der 1. Woche, 20% in der 3. Woche und später; also die Hälfte aller Fälle in der 2. Woche.

Beim Pferde sind die Inkubationszeiten ähnlich schwankend. Im allgemeinen müssen wir hier mit einem, verglichen mit dem Menschen, um einige Tage verlängerten Inkubationsstadium rechnen.

Auf Grund von Tierversuchen müssen wir uns aber immer gegenwärtig halten, daß gelegentlich noch Monate nach einer Infektion Erkrankungen stattfinden können. Die Tetanussporen sind sehr widerstandsfähig und können sich in den inneren Organen

nach eigens gemachten Feststellungen (Tarozzi) bis zu Monaten lebend erhalten. Ferner liegen Beobachtungen an Meerschweinchen vor, die noch 4 Monate nach einer künstlichen Tetanusinfektion erkrankten.

d) Krankheitsbild. Die Erkrankung beginnt beim Menschen mit unbestimmten Vorläufererscheinungen, wie Kopfschmerzen, Mattigkeit, Frostgefühl, es folgt dann ein Krampf bestimmter Muskelpartien, zuerst in der Regel der Kiefer- und Nackenmuskulatur. Die Kaumuskeln fühlen sich wie harte Wülste an, der Mund kann nur wenig geöffnet werden und erscheint verbreitert — Risus sardonicus —, dann werden die Gesichtsmuskeln ergriffen, die Stirn erscheint gerunzelt, die Augen starr. Es folgen die Rückenmuskeln (Ophisthotonus), Bauch und Gliedermuskeln — es kommt zum Bilde der allgemeinen Muskelstarre. Bemerkenswert ist, daß die Vorderarme und Hände, auch bei sonst allgemeinem Tetanus, oft frei bleiben. Man nennt diese in der obersten Körperhälfte, besonders an Kiefer und Nacken beginnende Tetanusform Tetanus descendens. In anderen Fällen zeigt sich zuerst ein lokaler Tetanus, d. h. ein Krampf der Muskeln in der Nähe der Verletzungsstelle. Von da verbreitet sich dann der Tetanus aufsteigend — Tetanus ascendens — auf die übrige Muskulatur. Dieser lokale Tetanus im Beginn der Erkrankung ist nach den Feststellungen aufmerksamer Chirurgen viel regelmäßiger als bisher beschrieben wurde. Walthard sah ihn unter 105 Fällen 77 mal. Dieser lokale Tetanus besteht in leichten Zuckungen, geringer Steifigkeit und Starre der Muskeln in der Nähe der Infektionsstelle. Im Gegensatz zu seiner ganz regelmäßigen Beobachtung im willkürlichen Tierversuch entgeht er vielleicht deshalb leicht der ärztlichen Beobachtung, weil beim Menschen der allgemeine Tetanus sich in der Regel rasch anschließt.

Neben dem beschriebenen Tetanus descendens und ascendens gibt es auch noch Mischformen beider.

Den oben geschilderten Symptomen schließt sich oft eine erhöhte Erregbarkeit gegen gewisse Reize, z. B. gegen Erschütterungen und starke Lichtreize an; ähnlich wie bei Hundswut kann es bei entsprechendem Reiz zu heftigen Schlingkrämpfen kommen. Man spricht in solchen Fällen geradezu von einem „Tetanus hydrophobicus". Besonders im Anschluß an Kopfverletzungen ist diese Tetanuserscheinung nicht selten.

Das Bewußtsein der Kranken bleibt unglücklicherweise in der Regel völlig frei. Es bestehen Schlaflosigkeit und profuse Schweiße. Fieber kann während der ganzen Erkrankung fehlen. Kurz vor dem Tod erfolgt in der Regel eine beträchtliche Steigerung der Körpertemperatur.

Aus alledem ergibt sich, daß die klinische Diagnose des Tetanus in der Regel leicht ist und nur auf Schwierigkeiten stößt, wenn es sich noch um die ersten Erscheinungen des lokalen und nicht die Kiefermuskulatur betreffenden Tetanus handelt.

Die Prognose des menschlichen Tetanus ist sehr ungünstig, um so ungünstiger, je kürzer das Inkubationsstadium ist. Nach einer Zusammenstellung starben von den in der 1. Woche nach der Infektion Erkrankenden 91%, von den in der 2. Woche 81,3% und von den später Erkrankenden 52,9%. Der Tod erfolgt durch Atemlähmung infolge Krampfes des Zwerchfells und der übrigen Atemmuskeln, also durch Erstickung.

Der Tetanus des **Pferdes** beginnt sehr häufig mit einem Krampf der Nickhaut des Auges. Es schließen sich Krämpfe der Kaumuskulatur, Steifheit der Ohren und des Schwanzes an, es werden die Rückenmuskulatur und schließlich weite Muskelgebiete des Körpers ergriffen; unter profusen Schweißen und Diarrhöen erfolgt der Tod des Tieres. Erkannt werden die ersten Erscheinungen des Tetanus beim Pferde sehr häufig an der Unmöglichkeit oder Schwierigkeit der Futteraufnahme infolge des Kaumuskelkrampfes. Hinsichtlich der Prognose und ihrer Abhängigkeit von der Dauer des Inkubationsstadiums gilt im wesentlichen das vom Tetanus des Menschen Gesagte.

Der Tetanus des Esels verläuft im wesentlichen ebenso, kommt aber ebenso, wie der Tetanus des Rindes, des Schafes, der Ziege, des Hundes nur vereinzelt vor.

e) **Der pathologisch-anatomische Befund** bietet makroskopisch gar nichts Charakteristisches, es findet sich ein in der Agone entstandenes Lungenödem mit Hyperämie und Ekchymosen. Im übrigen findet sich nichts Besonderes. Mikroskopisch fanden **Goldscheider** und **Flatau** bei klinisch krank gemachten Versuchstieren Vergrößerung der Nissl-Körper in den Ganglienzellen der grauen Vorderhörner des Rückenmarks. Da indes dieser Befund schon 2 Stunden nach der Vergiftung erhoben wurde und andere Autoren gleiche Feststellungen nicht machen konnten, fehlt uns vorläufig ein eindeutiger anatomischer Befund bei dieser klinisch so schweren Erkrankung.

f) **Fundstätten und Nachweis des Erregers im Körper.** Bereits **Nicolaier** gelang es mit Blut und Organen krank gemachter Tiere die Erkrankung weiter zu übertragen. Nach unseren heutigen Kenntnissen über das Tetanusgift ist es indes fraglich, ob er damit den Nachweis des lebenden Erregers im Blut und Organen erbracht hat. Nach neueren Untersuchungen kann sich zweifellos der Tetanuserreger in den inneren Organen fern der Eintrittsstelle finden. Wir verweisen z. B. auf die S. 827 gemachte Mitteilung, nach der bei künstlich infizierten Meerschweinchen der Nachweis des Erregers in den inneren Organen gelang. Auch in Fällen von menschlichem Tetanus konnten in der Milz Tetanuserreger gefunden werden. Im allgemeinen sind indes die Aussichten, den Tetanuskeim im Blut und inneren Organen zu finden, gering. Zu seiner üppigen Vermehrung kommt es hier nicht und es ist nur ein glücklicher Zufall, wenn der Nachweis des Tetanuserregers hier gelingt.

Viel aussichtsreicher sowohl bei der Untersuchung des Lebenden als des Kadavers ist die Untersuchung des Materials von der Infektionsstelle. Zum Nachweis müssen wir die drei Methoden der Bakteriologie zu Hilfe nehmen: mikroskopische, kulturelle und tierexperimentelle Untersuchung. Der mikroskopische Nachweis beweist selbst beim Befund von Stäbchen mit typischen Köpfchensporen durchaus nicht das Vorhandensein des Tetanusbazillus, da er so viele Doppelgänger hat. Ob die wenig beachtete Gramnegativität des Tetanuserregers uns in dieser Richtung diagnostisch weiter bringt, wäre der Prüfung wert. Auch hoben wir schon hervor, daß das Aussehen und Verhalten des Tetanusbazillus in Kulturen von anderen Anaerobiern geteilt wird. Trotzdem werden wir niemals auf einen sofortigen Kulturversuch und insbesondere auf einen Reinzüchtungsversuch verzichten. Unerläßlich ist vor allem, daß wir das zu untersuchende Material in Bouillon unter Wasserstoffatmosphäre bebrüten; denn selbst wenn die Reinzüchtung des Tetanusbazillus nicht gelingt — wobei oft die geübteste Bakteriologenhand versagt —, gelingt der Nachweis des unverkennbaren Tetanusgiftes in der Bouillonkultur, auch in der stark verunreinigten.

Ergibt sich bei der mikroskopischen Untersuchung das Vorhandensein zahlreicher Mischbakterien, so müssen die Kulturaussaaten auch von dem eine halbe Stunde auf 75° erhitzten Material aus gemacht werden. Es sollte indes niemals die Verimpfung des unerhitzten Materials unterlassen werden. Neben dieser Doppelserie von Züchtungsversuchen ist endlich noch eine dritte zu empfehlen, nämlich Verimpfung der mit dem unerhitzten Ausgangsmaterial beimpften und bewachsenen Bouillon auf neue Nährböden nach vorhergehender halbstündiger Erhitzung auf 75°.

Endlich ist mit dem Untersuchungsmaterial ein unmittelbarer Tierversuch an Mäusen zu versuchen; ist das Material stark mit Fäulnismaterial verunreinigt, so sind auch Meerschweinchen heranzuziehen. Dank der Widerstandsfähigkeit seiner Sporen, konnte der Tetanuserreger in faulendem Kadaver noch bis zu 36 Tagen nach dem Tode nachgewiesen werden.

In seltenen Fällen glückt der Nachweis von Gift im Blute der unter verdächtigen Erscheinungen zugrunde gegangenen Individuen.

Handelt es sich um den Nachweis von Tetanuskeimen in Verbandstoffen, so ist neben direkter Tierverimpfung Anreicherung in Bouillon mit nachfolgender Filtratverimpfung zu versuchen.

Eine sichere Diagnose ermöglicht einzig und allein der Tierversuch, sei es durch die gelungene Tetanusinfektion mit dem Ausgangsmaterial oder durch Einspritzung des — wenn auch vielleicht in unreinen Kulturen gebildeten — Tetanusgiftes mit seiner unverkennbaren Giftwirkung.

Natürlich wird man bei einer gegebenen Untersuchung sich nach den besonderen Umständen des betreffenden Falles richten. Im allgemeinen dürfte es sich für die Untersuchung des verdächtigen Materials folgendes Vorgehen empfehlen:

a) Mikroskopische Untersuchung des Materials im gefärbten Präparat, besonders mit Hilfe der Gram-Färbung;
b) Züchtung in hochgeschichtetem Agar;
c) Züchtung auf der anaeroben Platte nach Lentz;
d) Züchtung in Bouillon unter Wasserstoff;

(b–d: sowohl des unerhitzten als des eine halbe Stunde auf 75° erhitzten Materials.)

e) Impfung von Mäusen (eventuell Meerschweinchen) in eine Hauttasche mit nicht erhitztem Material;
f) subkutane Verimpfung von 0,4 ccm des Filtrates der 10 Tage alten Bouillonkultur d) auf Mäuse;
g) eventuell direkte Verimpfung des Blutes des verdächtigen Individuums auf Mäuse.

g) Ausscheidungswege. Mit großer Regelmäßigkeit enthalten die Fäzes von Menschen und Tieren den Tetanuserreger. Gleichwohl ist der Darm nicht als ein eigentlicher Ausscheidungsweg anzusehen; denn die Tetanuskeime finden sich hier, ohne daß Tetanus besteht oder bestanden hat. Weiterhin finden sie sich konstant auch in den Fäzes von Tieren, bei denen der Tetanus sehr selten ist (Rinder). Wir müssen also den Darminhalt als einen dem Tetanusbazillus sehr zusagenden, wahrscheinlich seiner Vermehrung sehr günstigen Aufenthaltsort ansehen, er bildet aber keine Ausscheidungsstelle. Über-

haupt können wir von einer typischen Ausscheidungsstelle des Tetanuserregers nicht reden. Gelegentlich ist der Tetanusbazillus wohl einmal in Bronchialschleim gefunden worden; im allgemeinen aber gelangt er nur mit dem Sekret der infizierten Wunde nach außen. Im Innern des Körpers ist er kaum zu besonderer Vermehrung befähigt, wird daher auch nicht wie andere Bakterien mit Sekreten oder Exkreten ausgeschieden.

Vorausgenommen sei auch, daß das vom Tetanusbazillus gebildete Gift weder durch den Speichel noch durch den Schweiß, die Galle oder andere Sekrete oder Exkrete ausgeschieden wird.

h) Tierpathogenität. So unzweifelhaft das Nicolaier-Kitasatosche Stäbchen der Erreger des Tetanus ist, so wenig zuverlässig gelingt es selbst bei empfindlichen Tieren mit den üblichen Methoden des Tierversuches durch Reinkulturen den Tetanus bei ihnen zu erzeugen. So kann z. B. subkutane Einspritzung selbst reichlicher Sporenmengen glatt vertragen werden. Bei der Tierimpfung muß man für eine Art „Disposition" Sorge tragen in dem Sinne, daß dem im allgemeinen wenig zu parasitärer Existenz befähigten Tetanuserreger Vermehrung ermöglicht wird. Solche disponierenden Verhältnisse werden geschaffen durch tiefe zerrissene Wunden mit ausgedehnten Gewebszerstörungen. Ferner durch gleichzeitige Infektion mit anderen Bakterien (Eitererreger oder harmlose Saprophyten). Ferner durch willkürliche Beigabe von Fremdkörpern, wie Bimsstein, Holzsplitter, Glasstückchen usw. In glatten Wunden wird der Tetanuserreger offenbar leicht von den bakterienfeindlichen Kräften des gesunden Körpers unschädlich gemacht, wobei wahrscheinlich Leukozyten eine wichtige Rolle spielen. Durch Beigabe solcher Mittel, die die Leukozyten fernhalten, also negativ chemotaktisch wirken, gelingt es, die Infektion zu erleichtern. In diesem Sinne wirken infektionsbefördernd z. B. Chinin, Milchsäure, Trimethylamin, ebenso Einschluß des Infektionsmaterials in Kollodium- oder Schilfsäckchen, in deren Innerem die Tetanuserreger üppig wuchern und ihr tödliches Gift bilden können.

Noch schwerer gelingt es im Tierversuch von den Schleimhäuten aus Tetanus zu erzeugen. Durch Inhalation von versprayтem tetanushaltigen Material ist Erzeugung von Tetanus nur gelungen, wenn die Atemschleimhaut vorher durch Einatmung schwefliger Säure geschädigt war.

Die Empfänglichkeit der verschiedenen Tierarten hängt außerdem sehr ab von ihrer Empfindlichkeit gegen das Tetanusgift, die im nächsten Abschnitt beschrieben werden soll.

i) Giftbildung. Wir bezeichnen den Tetanus mit Recht als den Typus einer Intoxikationskrankheit. In der Tat wird das klinische Bild des Tetanus beherrscht, ja geradezu gebildet durch die Wirkung eines Giftes, das die alleinige Ursache der Muskelkrämpfe und der erhöhten Reflexerregbarkeit ist.

Zuerst nachgewiesen in unreinen Kulturen durch Knud Faber (1889) wurde es von Kitasato als Produkt des Tetanusbazillus auch in Reinkulturen erwiesen.

Die Darstellung des Giftes — auch Tetanospasmin genannt — gelingt am besten in neutraler bis schwach alkalischer Bouillon (mit 1% Pepton, 0,5% Kochsalz, kein Glyzerin, kein Traubenzucker). Am zweckmäßigsten erweist sich Züchtung

in Wasserstoffatmosphäre. Gemeinsame Züchtung mit Anaerobiern, z. B. Bacillus subtilis, führt zwar auch zur Giftbildung, im allgemeinen aber zu einer viel geringeren. Dasselbe gilt von der Züchtung auf eiweißfreien Nährflüssigkeiten. Nicht gleichgültig für Qualität und Quantität des gewonnenen Giftes ist die Art der benutzten Kultur. Der Höhepunkt der Giftbildung ist gewöhnlich in dem Augenblick erreicht, in dem die Bouillon unter Bildung eines Bodensatzes anfängt sich zu klären. Durch wiederholtes kräftiges Zentrifugieren der Bouillon sowie durch Filtration durch bakteriendichte Filter bekommen wir klare Bouillon und sporenfreie Lösungen, die man mit Zusatz von 0,4% Karbolsäure oder mit einem Toluolzusatz, vor Licht geschützt, kühl aufbewahrt. Zusatz von 10% Kochsalz oder auch von Malachitgrün wirken manchmal gut erhaltend, sind jedoch nicht zuverlässig. Besser erhält sich der Giftwert der einzelnen Präparate, wenn man sie durch geeignete Fällungsmittel (insbesondere Zusatz kristallinischen Ammoniumsulfats bis zur Sättigung) in Trockenform überführt.

Über die chemische Natur des Tetanusgiftes wissen wir recht wenig. Das Tetanusgift, so wie wir damit arbeiten, ist — um in der Sprache der Industrie zu reden — ein Rohprodukt; eine gewisse Reinigung der Ausgangslösungen durch Fällungs- und Dialysiermethoden gelingt zwar, jedoch ist man der Natur des Giftes dabei nicht näher gekommen. Wir wissen nur noch, daß bei Fällungsversuchen von Tetanusbouillon das Tetanusgift den Albumosen und Peptonen des Nährbodens folgt. In Alkohol, Äther, Chloroform ist es unlöslich. Alle weiteren Aussagen über seine chemische Natur sind rein hypothetisch. Der chemischen Analyse des Giftes stellt sich vor allem seine große Hinfälligkeit als Schwierigkeit entgegen. Schon bei einfachem Stehenlassen schwächt es sich stark ab. Gegen höhere Temperaturen ist es äußerst empfindlich (schon 40° schädigen es, 60° vernichten es in 20 Minuten, 80° in wenigen Minuten), wenigstens in flüssigem Zustand. Vollkommen getrocknet verträgt es ähnlich anderen Bakteriengiften Temperaturen von 120° noch glatt, erst bei ca. 155° geht es nach 15—20 Minuten zugrunde. Auch gegen Licht ist es sehr empfindlich und seine Empfindlichkeit wird durch Zusatz photodynamisch wirkender Stoffe noch gesteigert. Anorganische und organische Säuren, ebenso Alkalien wirken energisch zerstörend; oxydierende Stoffe, wie Kalziumsuperoxyd, Wasserstoffsuperoxyd, Kaliumpermanganat schädigen stark. Jodtrichlorid schwächt es ab und ist daher hervorragend geeignet zur willkürlichen Herstellung abgeschwächter Präparate.

Der Gehalt verschiedener Tetanusbouillonfiltrate schwankt auch bei Benutzung desselben Stammes und bei Einhaltung gleicher Züchtungsbedingungen in weiten Grenzen. Wir müssen also die einzelnen Präparate auswerten. Das geschieht an empfindlichen Tieren, besonders Mäusen. Unter Zugrundelegen des Körpergewichts berechnen wir die tödliche Dosis für 1 g Maus und bezeichnen die tödliche Minimaldosis für 1 g Maus als 1 + Ms. Zur Tötung einer Maus von 15 g sind also erforderlich 15 + Ms. Sehr wirksame Gifte enthalten pro Kubikzentimeter 2000000—4000000 + Ms. Die Empfindlichkeit verschiedener Tierarten schwankt sehr. Wählen wir zur Kennzeichnung der tödlichen Giftdosis für Pferde, Meerschweinchen, Ziegen, Hunde, Kaninchen, Gänse, Tauben, Hühner eine entsprechende Abkürzung, so spricht bei subkutaner Gifteinspritzung die Giftdosis von 1 Ms. in der Regel: 12 + Pf., 6 + M., $^1/_2$ + Z., $^1/_{50}$ + Hd., $^1/_{150}$ + K., $^1/_{1000}$ + Gs., $^1/_{4000}$ + T., $^1/_{30000}$ + H., d. h. das Pferd ist 12 mal, das Meerschweinchen 6 mal empfindlicher als die Maus bzw. man

braucht zur Tötung nur $^1/_2$ bzw. $^1/_6$ der für die Maus tödlichen Dosis (berechnet auf 1 g Körpergewicht). Die Ziege braucht — immer auf 1 g Körpergewicht berechnet — das Doppelte, der Hund das 50fache, das Kaninchen das 150fache, die Gans das 1000fache, die Taube das 14000fache, das Huhn das 30000fache der für die Maus tödlichen Menge. Der Mensch gehört vermutlich zu den äußerst empfindlichen Arten.

Das Verhältnis dieser Giftwerte bleibt im allgemeinen bei derselben Kultur das gleiche. Bei anderen Stämmen kann es gelegentlich anders sein. So beschreibt z. B. v. Behring ein Gift, in dem 1 + Ms. = 1 + K. war! Die oben gegebene Zusammenstellung lehrt, daß die giftempfänglichsten Arten, Mensch und Pferd, auch spontan an Tetanus am häufigsten erkranken. Die recht empfindlichen Meerschweinchen und Mäuse erkranken spontan selten. Vermutlich bietet sich aber auch ihnen wenig Gelegenheit zu Verletzungen.

Übrigens kommen in Laboratorien gelegentlich Tierverluste durch spontanen Tetanus, z. B. bei Meerschweinchen, vor.

Sehr verschieden gestaltet sich bei den einzelnen Tierarten das Verhältnis der krankmachenden Dosis zu der tödlichen Dosis (Empfindlichkeitsbreite); noch eben krankmachend wirkt bei der Maus $^1/_5$ + Ms.
beim Meerschweinchen $^1/_6$ + M.
beim Huhn . . . . . $^1/_{20}$ + H.
beim Kaninchen . . . $^1/_{100}$ + K.

Frösche sind bei niedriger Temperatur unempfindlich, auf die Temperatur der Säuger gebracht, empfindlich. Der Tetanus äußert sich bei ihnen vor allem in einer sehr starken Erhöhung der Reflexerregbarkeit. Völlig refraktär sind Schlangen, Tritonen, Schildkröten, Alligatoren.

Die Symptome der Tetanusvergiftung entsprechen genau dem Bilde der durch lebende Keime erzeugten Krankheit (s. Fig. 5 u. 6). Stets wirkt das Tetanusgift erst nach einem Inkubationsstadium, das auch bei der größten Dosis nach Gifteinspritzung unter die Haut mindestens 6—8 Stunden dauert. Die Länge des Inkubationsstadiums hängt, abgesehen von der Giftdosis auch von der Tierart ab: Je größer das Tier und je peripherer gelegen die Einspritzungsstelle, um so länger das Inkubations-



a *b*

Fig. 5. Tetanische Mäuse. *a* schwerer allgemeiner Tetanus, *b* lokaler Tetanus des rechten Hinterbeins.



Fig. 6. Tetanisches Meerschweinchen.

stadium, daher kurzes Inkubationsstadium bei der Maus, langes Inkubationsstadium beim Pferd.

Wirksamer und in kleinerer Dosis tödlich als die subkutane Gifteinspritzung ist die Einführung des Giftes in die Blutbahn. Ohne deutlichen lokalen Beginn des Tetanus in einer bestimmten Muskelgruppe kommt es zu stürmisch verlaufendem allgemeinem Tetanus; ähnlich wirkt die intraperitoneale Einspritzung. Sehr sicher ist die Einspritzung in den Nerven, sie führt stets zu lokalem Tetanus. Das Inkubationsstadium ist um so kürzer, je weiter zentral der Nerv geimpft wird. Ein eigenartiges Krankheitsbild erzeugten Meyer und Ransom durch Einspritzung des Tetanusgiftes in die hinteren Rückenmarksmuskeln. Es kommt zu einer tödlichen Vergiftung, ausgezeichnet durch heftige Schmerzanfälle — „Tetanus dolorosus" — aber ohne Muskelkrämpfe.

Bei direkter Einspritzung in das Gehirn kommt es ebenfalls nicht zur Muskelstarre, sondern zu dem unter Polyurie und epileptiformen Krämpfen zum Tode führenden „zerebralen Tetanus". Nach Einspritzung nicht akut tödlicher Tetanusgiftdosen sah Dönitz Kaninchen unter den Erscheinungen geringer Muskelrigidität und leichter Nackenstarre kachektisch zugrunde gehen — „Tetanus sine tetano".

Per os verabfolgt sind die größten Dosen des Tetanusgiftes unwirksam, zum Teil weil das Gift durch die Verdauungsfermente zerstört wird, zum Teil weil es unverändert mit dem Darminhalt ausgeschieden wird.

Das Wesen der Tetanusvergiftung ist insbesondere durch die verdienstvollen Studien von Meyer und Ransom aufgeklärt worden. Nach subkutaner Einverleibung wird das Tetanusgift sehr langsam zuerst von der Lymphe aufgenommen und erscheint dann im Blute. Dem entspricht, daß man bei Tetanusfällen gar nicht so selten das Blut tetanusgifthaltig findet. Gelangt nun das Tetanusgift auch auf dem Blutwege zu dem Zentralnervensystem? Aufklärend in dieser Richtung haben insbesondere die Beobachtungen gewirkt, die von der Analyse des sogenannten lokalen Tetanus ausgingen. Im Tierexperiment und gar nicht so selten auch bei dem spontanen Tetanus des Menschen und der Tiere kann man sehen, daß der Tetanus zuerst beginnt an dem Gliede, an dem die Infektion stattgefunden hat. Bereits Bruschettini und Gumprecht nahmen eine Nervenwanderung des Tetanusgiftes als Ursache der Entstehung des lokalen Tetanus an und etwa gleichzeitig haben dann Marie und Morax sowie Meyer und Ransom bewiesen, daß der lokale Tetanus durch eine Wanderung des Tetanusgiftes im Nerven selbst nach dem Rückenmark hin entsteht. Insbesondere die Untersuchungen Meyers und Ransoms haben das klipp und klar bewiesen, indem sie nach subkutaner Tetanusgifteinverleibung die der Injektionsstelle benachbarten Nerven tetanusgifthaltig fanden, indem sie weiter durch Injektion in den Nerven Tetanus erzeugen und das Inkubationsstadium willkürlich abkürzen konnten, je nachdem sie dem Rückenmark näher oder ferner die Nervenimpfung ausführten. Sie zeigten weiter, daß man durch zentrale Durchschneidung der Nerven den Ausbruch des lokalen Tetanus nach Nervenimpfung verhüten kann, sowie daß Durchschneidung des Rückenmarks die Weiterverbreitung des Tetanus auf weitere Muskelgebiete nach Nervenverimpfung verhütet. Wir können hier nicht alle Beweise wiederholen, die Meyer und Ransom für ihre Anschauungen bei-

gebracht haben, daß der lokale Tetanus durch zentripetal im Nerven wanderndes Gift erzeugt wird; ihre Beweise haben unseres Erachtens gegenüber allen kritischen Versuchen (insbesondere v. Zupnik und Pochhammer) standgehalten. Das nicht von dem Nerven an der Infektionsstelle aufgenommene, sondern von Lymphe und Blut resorbierte Gift gelangt nun, soweit es nicht von anderen Organen in Beschlag genommen wird, nach den Vorstellungen von Meyer und Ransom ebenfalls lediglich auf dem Nervenwege und zwar durch den Achsenzylinder der motorischen Nervenfasern zum Zentralnervensystem. Es saugt also nach dieser Vorstellung des Zentralnervensystems durch die motorischen Nervenfasern das im Blut kreisende Tetanusgift in ähnlicher Weise auf, wie ein Baum mit seinen Wurzeln aus der Erde die Nährstoffe aufsaugt (Marie und Morax).

Das Giftdepot bei natürlicher Entstehung des Tetanus wird sich nun in der Regel im subkutanen Gewebe finden und wir können uns somit mit Meyer und Ransom die Entstehung des spontanen Tetanus in ähnlicher Weise vorstellen, wie sie es für die Giftresorption nach künstlich subkutaner Giftinjektion analysiert haben: Ein Teil des Giftes wird von den motorischen Nervenfasern aufgesaugt und gelangt durch den Achsenzylinder, solange er intakt ist, auf zentripetalem Wege zu den motorischen Rückenmarksganglien. Hier erzeugt das Gift einen Zustand der Übererregbarkeit, so daß die von der Peripherie (vom sensiblen Neuron) her zufließenden und normalerweise unterschwellig bleibenden Reize zu dauernden Energieentladungen Veranlassung geben, die zur lokalen Muskelstarre führen. Von da verbreitet sich das Gift auf dem Nervenwege im Rückenmark weiter und zwar zunächst zu den motorischen Apparaten der anderen Seite: Tetanus des korrespondierenden Gliedes. Dann werden die nächstgelegenen taktilen Apparate des Reflexbogens ergriffen und es resultiert das Symptom des allgemeinen Reflextetanus auf Reizung des erkrankten Gliedes. Die weitere Verbreitung des Tetanusgiftes im Rückenmark führt dann schließlich zu allgemeiner Muskelstarre und allgemeinem Reflextetanus, der noch verstärkt wird durch das nun von allen Seiten aus Blut und Lymphe durch die motorischen Nerven eingesaugte Gift.

Neben dem Muskelstarre erzeugenden Gift bildet der Tetanuserreger in künstlichen Kulturen noch ein weiteres echtes Toxin, das blutkörperchenlösend wirkt — das Tetanolysin. Es löst die roten Blutkörperchen besonders des Kaninchens und Pferdes, aber auch die der Taube, der Ziege und des Schafes sowie vieler anderer Tiere auf. Es handelt sich hier um ein von dem Krampf erzeugenden Gift sicher verschiedenes Toxin; das zeigt sich einmal aus dem Nichtparallelismus des Gehaltes an beiden Giften in verschiedenen Präparaten, weiter daran, daß sich das Lysin rascher abschwächt, daß es im Gegensatz zum Tetanospasmin von den Blutkörperchen gebunden wird und vor allem dadurch, daß es ein besonderes Antitoxin erzeugt, das ohne Wirkung auf das Krampfgift ist. Für die Pathogenese des Tetanus hat das Tetanolysin nur eine untergeordnete, vielleicht gar keine Bedeutung.

k) Immunität und Serodiagnostik. Der Tetanus ist, zumal angesichts der weiten Verbreitung seines Erregers, sehr selten. Das scheint auf besondere Schutzkräfte des lebenden Organismus hinzudeuten. Wir müssen uns indes erinnern, daß der Tetanus nur unter besonderen Bedingungen zu einem parasitären Dasein und zur Vermehrung im Menschen- und Tierkörper befähigt ist. Unter den verschiedenen Tierarten genießen viele eine beträchtliche natürliche Immunität gegen das Tetanusgift. Ursache dafür kann sein, daß die Zellen das Gift nicht zu binden vermögen. Das trifft z. B. für das Huhn

und die Schildkröte zu, bei denen das Gift lange Zeit nach der Einspritzung unverändert im Blute kreist. Auch kann es sein, daß die Zellen zwar das Gift binden, aber unempfindlich gegen seine Wirkung sind oder aber endlich, daß das Gift in Zellen von so geringer physiologischer Bedeutung (z. B. Unterhautzellgewebe) gebunden wird und zur Wirkung kommt, daß keine erkennbaren Krankheitserscheinungen folgen. Die naheliegende Vermutung, daß in solchen Fällen natürlicher Immunität besondere erregerfeindliche oder entgiftende Wirkungen des Blutes verantwortlich zu machen seien, fand bisher in keinem Fall Bestätigung.

Von weit größerer Bedeutung ist die Tatsache, daß nach Überstehen des spontanen oder künstlich erzeugten Tetanus ein vorher nicht vorhandener Immunitätszustand sich ausbilden kann. Dieser Schutz beruht auf einer spezifisch entgiftenden Eigenschaft des Blutes. Der Tetanus wird allein deshalb eine ewig denkwürdige Krankheit bleiben, weil die Klarlegung der Immunitätsverhältnisse durch v. Behrings Entdeckung der Blutantitoxine für den Tetanus zuerst (1890) mitgeteilt wurde und damit eine Periode neuer fruchtbarer Immunitätsforschungen einleitete.

Andere Antikörpertypen wie Agglutinine, Präzipitine und komplementbildende Antikörper konnten bisher nicht gefunden oder künstlich hergestellt werden. Über besondere serodiagnostische Methoden zur Erkennung des Tetanuserregers oder der Tetanuskrankheit verfügen wir bisher nicht, abgesehen von der Verwendungsmöglichkeit der gleich zu besprechenden Antitoxine.

1. Aktive und passive Immunisierung. Antitoxingewinnung und Gewertung. Spezifische Serumtherapie.

Voraussetzung für die Gewinnung der eben genannten Antitoxine ist die Immunisierung geeigneter Tierarten. Sie erfolgt am zweckmäßigsten durch subkutane Einspritzung vorsichtig gesteigerter Dosen des Tetanusgiftes. Schwierigkeiten bietet vor allem die Gewöhnung an die ersten Giftdosen, also die Erzeugung einer gewissen Grundimmunität. Hierfür haben sich abgeschwächte Gifte oder unvollständig abgesättigte Giftantitoxinmischungen geeignet erwiesen. Wichtig ist es auch, die Empfindlichkeitsbreite (s. S. 835) der betreffenden Tierart zu kennen: Je größer diese Empfindlichkeitsbreite, um so leichter gelingt in der Regel die Immunisierung. Pferde sind besonders gut geeignet. Wissenschaftlich interessant ist, daß bei Kaninchen Gifteinspritzungen in eine entnervte Extremität zu besonders starker Antitoxinbildung führen (Ablenkung des Giftes von lebenswichtigen Zentren).

Es entbehrt nicht eines praktischen Interesses, wenn Löwenstein durch Gift, das durch Formalin und Lichtbehandlung entgiftet war, die schwer immunisierbaren Meerschweinchen durch eine einmalige Einspritzung hochimmun machen konnte. Auch andere Einspritzungsarten des Giftes, z. B. die konjunktivale, führen zu erfolgreicher Immunisierung.

Die zum Zweck der Antitoxingewinnung vor allem geübte Pferdeimmunisierung erfordert neben dem Besitz sehr wirksamer Gifte große Erfahrung in der Beurteilung der Giftreaktionen und des Gesundheitszustandes der Tiere. Die beigegebene Kurve bietet ein Beispiel einer besonders glatt verlaufenen und sehr erfolgreichen Immunisierung (s. Fig. 7).

Wo der Ort der Antitoxinbildung zu suchen ist, wissen wir nicht; vermutlich ist es aber nicht, wie vielfach angegeben wird, das Zentral-

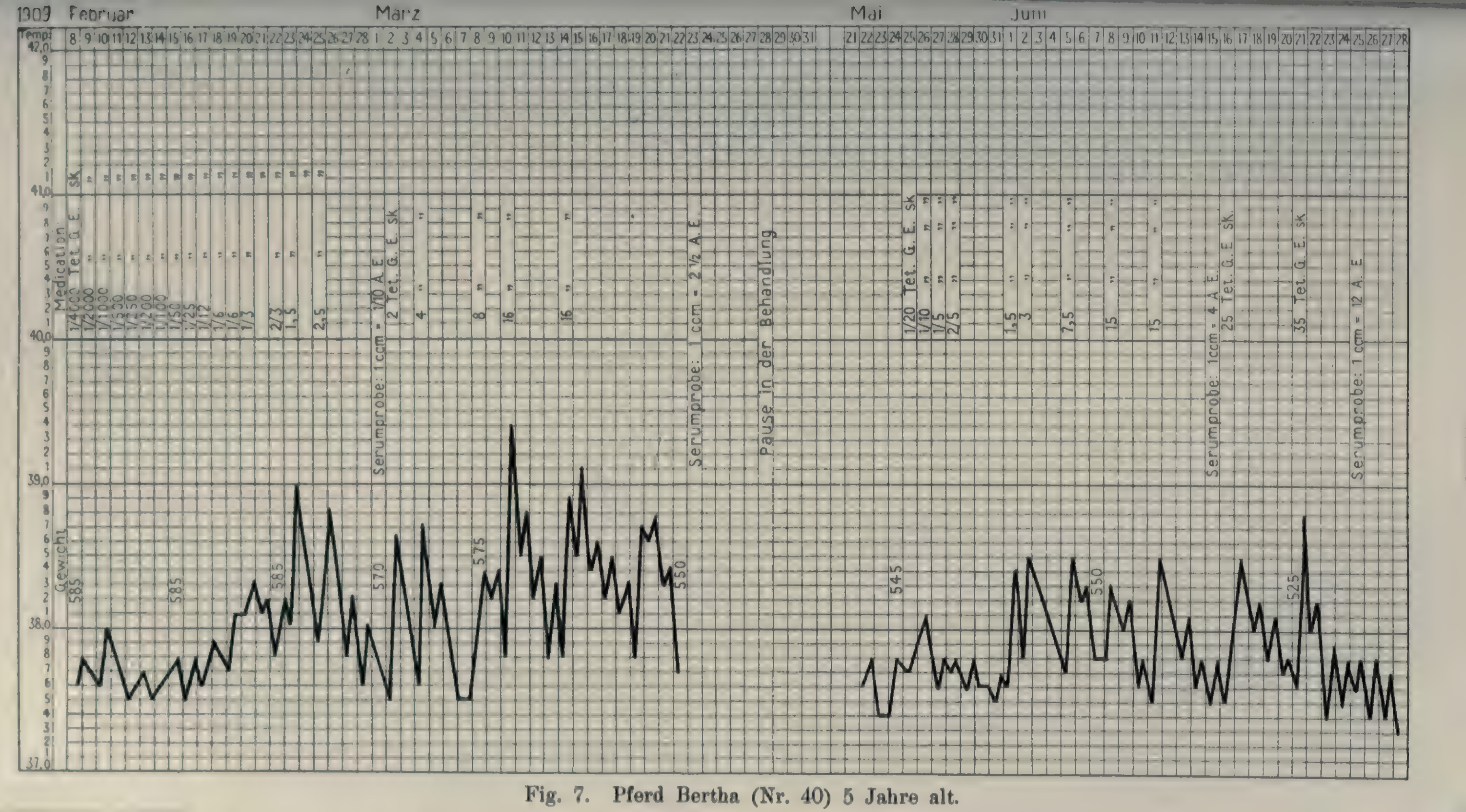


Fig. 7. **Pferd Bertha (Nr. 40) 5 Jahre alt.**

*) Tet. G. E. = Tetanus-Gift-Einheit. $^1/_{1000}$ Tet. G. E. in Mischung nur $^1/_{1000}$ Tet. A. E. einer Maus von mittlerem Gewicht subkutan eingespritzt, ergibt L_0 (Limes-Glattwert).

nervensystem. Dafür spricht unter anderem die erwähnte Tatsache, der besonders starken Antitoxinbildung bei Einspritzung des „entnervten“ Kaninchens (s. S. 838). Die Erklärung, daß die entgiftende Wirkung, die normales Gehirn (besonders Meerschweinchengehirn) auf Tetanusgift ausübt und die man im Sinne der Ehrlichschen Seitenkettentheorie dahin deutete, daß diese Entgiftung auf „normale Antitoxine“ (sessile Rezeptoren) im Gehirn zurückzuführen sei, trifft wahrscheinlich auch nicht zu.

Was Tetanusantitoxin chemisch ist, können wir ebenfalls nicht sagen. Antitoxisches Blut und antitoxisches Serum können wir weder mit chemischen noch mit physikalischen Hilfsmitteln von normalem, nicht antitoxischem Blut bzw. Serum der gleichen Spezies unterscheiden; nur der biologische Versuch deckt die geheimnisvollen Qualitäten des Tetanusserums auf. Man kann weiter zeigen, daß die antitoxischen Eigenschaften des Tetanusserums an das genuine Eiweiß des Blutserums geknüpft sind und daß jeder Versuch einer Trennung von demselben bisher ergebnislos war. Darüber hinaus können wir ebenfalls nichts Sicheres mehr aussagen.

Es liegt auf der Hand, daß für die praktische Verwertung eines therapeutisch wirksamen Mittels die Frage der anzuwendenden Quantität eine der wichtigsten ist. Nun können wir das Antitoxin nicht auf der Wage abwiegen, da wir es nicht isoliert kennen und zwei verschiedene „Rohprodukte“ würden in peinlichst genau abgewogenen gleichen Mengen in ihren spezifischen antitoxischen Leistungen leicht um das Tausend- bis Zehntausendfache differieren können. Gleichwohl ist die Quantitätsfrage sehr brennend. Wir müssen daher das Antitoxin biologisch bewerten, indem wir die Stärke seiner neutralisierenden Kraft gegenüber einer Tetanusbouillon von bekanntem Giftgehalt messen.

v. Behring hat gezeigt, daß man die spezifisch antitoxische Wirkung des Tetanusserums auf drei Wegen nachweisen kann:

a) durch den Immunisierungsversuch, d. h. zuerst Injektion des Serums und nachfolgende Injektion des Giftes;
b) durch den Mischungsversuch, d. h. Injektion von Gemischen von Tetanusgift und Tetanusserum an empfindliche Versuchstiere;
c) durch den Heilversuch, d. h. zuerst Einspritzung des Giftes und nachfolgende Injektion des Serums.

Im Prinzip sind alle drei Methoden geeignet zur Wertbestimmung des Tetanusserums, indem man im gegebenen Fall ermittelt, welche Mindestdosis von dem zu untersuchenden Serum ausreicht, um eine bestimmte Giftdosis bei vorheriger Injektion (Immunisierungsversuch), bei Mischung mit dem Gift (Mischungsversuch) oder bei nachfolgender Injektion (Heilversuch) unschädlich zu machen. Die zurzeit am meisten angewandte und auch in Deutschland staatlich vorgeschriebene Prüfungsmethode des Tetanusserums macht ausschließlich vom Mischungsversuch Gebrauch, dabei von der Voraussetzung ausgehend, daß die präventiven und kurativen Leistungen des eines Tetanusserums dem im Mischungversuch ermittelten Gehalt an Antitoxin parallel gehen.

Bei der spontanen Veränderlichkeit des Tetanusgiftes geht man bei der Bewertung des Tetanusserums nicht vom Gift, sondern vom Antitoxin aus, indem im Frankfurter Institut für experimentelle Therapie ein Tetanustestserum unter solchen Kautelen in Trockenform aufbewahrt wird, daß eine Veränderung seines spezifisch antitoxischen Wertes voraussichtlich ausgeschlossen ist. Die Tetanusantitoxineinheit (Tet. A. E.) ist eine ganz willkürlich gewählte Größe, genau so wie die Diphtherieeinheit. Von dem bezeichneten Frankfurter Serum ist ganz willkürlich 1 g = 43,33 A. E. angenommen. Es repräsentieren also 0,023 g dieses Serums 1 Tet. A E.

Die Prüfung des Tetanusserums findet an weißen Mäusen statt. Nach v. Behrings Vorschlag geht man dabei folgendermaßen vor: Man bestimmt zunächst von irgendeinem Tetanusgift diejenige Dosis, welche in Mischung mit $^1/_{1000}$ A. E. des

Testserums (also mit 0,000023 g des Frankfurter Serums und nach halbstündigem Stehen bei 37° gesunden Mäusen von mittlerem Gewicht in der Gesamtmenge von 0,4 ccm Flüssigkeit subkutan eingespritzt eben noch das Gift vollkommen neutralisiert (L = Wert = Limes-Glattwert). Gegenüber der so ermittelten Prüfungsdosis des Giftes (sie beträgt z. B. 0,01 ccm) bestimmt man nun die Neutralisierungskraft des zu untersuchenden Serums, indem man von einem von der Fabrikationsstelle z. B. als sechsfach bezeichneten Serum (d. h. 1 ccm angeblich = 6 Tet. A. E.) $^{1}/_{8000}$, $^{1}/_{7500}$, $^{1}/_{7000}$, $^{1}/_{6500}$, $^{1}/_{6000}$, $^{1}/_{5500}$, $^{1}/_{5000}$ ccm des Serums mit der gefundenen Giftdosis (0,01 ccm) mischt und die Mischungen nach halbstündigem Stehen bei 37° je einer gesunden Maus subkutan injiziert. Die Einzelprüfung gestaltet sich folgendermaßen:

1 ccm Tetanus-Testgift
+
1 ccm $^{1}/_{80}$ Verdünnung des Prüfungsserums

} aufgefüllt mit 0,85% Kochsalzlösung auf 40 ccm. Gesamtflüssigkeit; nach halbstündigem Stehen bei 37° einer Maus von mittlerem Gewicht 0,4 ccm subkutan injiziert. Die Maus erhält dann 0,01 ccm Gift + $^{1}/_{8000}$ ccm Serum.

Bei der staatlichen Prüfung im Frankfurter Institut für experimentelle Therapie wird zurzeit eine kleine Modifikation dieser v. Behringschen Prüfungsmethode angewandt, indem man sich dort nicht damit begnügt, fallende Serumdosen gegenüber ein und derselben Giftdosis zu prüfen, sondern auch gegenüber fallenden Giftdosen. Außerdem fügt man noch stets eine Kontrollreihe mit dem Tetanustestserum hinzu und vergleicht auf diese Weise das Ergebnis einer ganzen Reihe von Einzelversuchen mit der Tetanustestserumreihe. Im folgenden sei eine nach der Frankfurter Methode ausgeführte Tetanusserumimpfung wiedergegeben. Das zu prüfende Serum war von der Fabrikationsstelle als achtfach bezeichnet.

Giftdosis	Frankfurter Tet.-Testserum $^{1}/_{1000}$ A.E.	$^{1}/_{7000}$ ccm	$^{1}/_{7500}$ ccm	$^{1}/_{8000}$ ccm	$^{1}/_{8500}$ ccm	$^{1}/_{9000}$ ccm
0,06	0	0	0	0	0	0
0,07	0	0	0	0	0	0
0,08	0	0	0	0	leichter lokaler Tetanus	leichter lokaler Tetanus
0,085	?	0	0	leichter lokaler Tetanus	leichter lokaler Tetanus	mäßiger allgemeiner Tetanus
0,09	geringer lokaler Tetanus	0	leichter lokaler Tetanus	mäßiger allgemeiner Tetanus	mäßiger allgemeiner Tetanus	† nach 4½ Tagen
0,095	geringer lokaler Tetanus	0	leichter lokaler Tetanus	mäßiger allgemeiner Tetanus	† nach 6½ Tagen	† nach 4 Tagen
0,1	mäßiger allgemeiner Tetanus	0	schwerer allgemeiner Tetanus	† nach 5 Tagen	† nach 5 Tagen	† nach 2½ Tagen
0,11	schwerer allgemeiner Tetanus	linker lokaler Tetanus	schwerer allgemeiner Tetanus	† nach 5 Tagen	† nach 3 Tagen	† nach 2½ Tagen
0,12	† nach 6 Tagen	† nach 8 Tagen	† nach 4 Tagen	† nach 2½ Tagen	† nach 2 Tagen	† nach 2½ Tagen

$^{1}/_{7500}$ ccm des Prüfungsserums entspricht also etwa $^{1}/_{1000}$ A. E., d. h. das untersuchte Serum ist 7,5fach.

Die vorstehenden beschriebenen, sorgfältig ausgearbeiteten Prüfungsmethoden, nach denen in Deutschland die Serumbewertung stattfindet, geben die Garantie, daß die deutschen Handelspräparate wirklich den spezifisch antitoxischen Wert haben, der auf ihren Etiketts angegeben ist. Durch diese einheitliche Prüfungsmethode ist für die Heil- und Schutzversuche, die mit den in Deutschland geprüften Tetanusseries ausgeführt werden, eine Basis für die Beurteilung ihres therapeutischen Erfolges geschaffen, soweit dieser von dem spezifischen Gehalt der Serumpräparate an Antitoxin abhängt. Da diese Heil- und Schutzwirkung des Tetanusserums im engsten Zusammenhang mit dem durch den Mischungsversuch ermittelten Gehalt an Antitoxineinheiten steht, bedeutet die Anwendung geprüfter Antitoxinpräparate von bekanntem und zuverlässigem Antitoxingehalt einen nicht gering zu schätzenden praktischen Vorteil gegenüber ungenauer oder überhaupt nicht geprüften und demgemäß in ihrem Wert häufig ganz außerordentlich differenzierenden ausländischen Präparaten.

Die staatliche Prüfung erstreckt sich außerdem darauf, ob das Serum nicht mehr als 0,5% Karbolsäure und nicht mehr als 12% Eiweiß enthält, sowie daß er für gesunde Meerschweinchen in der Menge von 10 ccm unschädlich ist.

In ihrer ersten Mitteilung betonten v. Behring und Kitasato bereits die Heilwirkung der neu entdeckten Antitoxine und versprachen sich auf Grund ihrer ersten Beobachtungen die Verwertungsmöglichkeit des Tetanusserums als Heilmittel des ausgebrochenen Starrkrampfes. Diese ersten experimentellen Beweise für die Heilwirkung des Tetanusantitoxins ergänzte v. Behring dann in Gemeinschaft mit Knorr soweit, daß die Heilung bereits tetanuskranker Mäuse geradezu zu einem Demonstrationsversuch gestaltet werden konnte. Tizzoni bestätigte bald darauf die Heilkraft des Tetanusserums auch an weißen Ratten, andere folgten.

Es ist danach kein Zweifel, daß es im Experiment möglich ist, Tiere mit bereits ausgebrochenem Tetanus durch nachfolgende Tetanusseruminjektionen so zu beeinflussen, daß sie nicht zugrunde gehen, während die Kontrolltiere prompt der Vergiftung erliegen. Das Tetanusserum ist also befähigt, den ausgebrochenen Tetanus im klinischen Sinne zu heilen.

Die Heilwirkung des Tetanusserums ist allerdings begrenzt. Tsuzuki hat gezeigt, daß im Mäuse- und Meerschweinchenversuch eine lebensrettende Wirkung nur erzeugt wird, wenn mit höchstens der dreimal tödlichen Minimaldosis die Vergiftung ausgeführt ist und wenn die Tetanusseruminjektionen spätestens 24 Stunden nach der Giftinjektion stattfindet. Wird der Heilversuch unter ungünstigeren Bedingungen ausgeführt, so gelingt im besten Falle nur eine Lebensverlängerung. Dönitz hat in Kaninchenversuchen die Bedeutung des Zeitpunktes für die Tetanusinjektion dargetan, indem er zeigte, daß tetanusvergiftete Kaninchen durch Tetanusseruminjektion 1 Stunde nach der Vergiftung noch gerettet werden können, nicht aber mehr nach 24 Stunden.

Aus der oben beschriebenen (S. 836) Tetanusvergiftungstheorie ergibt sich ohne weiteres das Verständnis für die enge Begrenzung der Wirksamkeit des nach ausgebrochenem Tetanus eingespritzten Antitoxins. Das Antitoxin wird, wie Ransom gezeigt hat, nach subkutaner

Einspritzung von Lymphe und Blut aufgenommen. Es kann und wird also subkutan eingespritztes Antitoxin den Giftanteil neutralisieren, der auf dem gleichen Wege resorbiert wird. Schneller erreicht man eine Entgiftung des noch in Lymphe und Blut kreisenden Tetanusgiftes durch intravenöse Antitoxininjektion. Ransom fand experimentell nach intravenöser Seruminjektion das Blut nach 15 Minuten, die Lymphe nach 30 Minuten giftfrei. Wie wird es aber mit dem schon von den Nerven aufgesaugten Gifte? Meyer und Ransom haben gezeigt, daß eine gleichzeitige oder vorherige und mit reichlichen Mengen ausgeführte subkutane oder intravenöse Antitoxininjektion nicht vor dem Ausbruch des Tetanus schützt, wenn Tetanusgift bereits in die Nerven aufgenommen ist oder direkt in den Nerven injiziert wird. Selbst bei einem aktiv hochimmunisierten Tier mit beträchtlichem Antitoxingehalt des Blutes kann durch direkte Giftinjektion in den Nerven tödliche Tetanusvergiftung ausgelöst werden. Zwei Tropfen Blutes von solchem hochimmunisiertem Tier genügten, um die gesamte injizierte Giftmasse bei Mischung in vitro zu entgiften und gleichwohl verursachte dieselbe Giftdosis bei direkter Nerveninjektion tödlichen Tetanus. Es vermag also offenbar das Antitoxin nicht in den Nerven einzudringen, wie schon Ransom in früheren Versuchen gezeigt hatte, in denen er selbst nach subarachnoidaler Injektion des Tetanusserums das Nervensystem frei von Antitoxin fand. Wir müssen aus diesen Feststellungen schließen, daß alles Tetanusgift, das sich schon in der Nervensubstanz, sogar nur in der Substanz der peripheren Nerven befindet, durch subkutane oder intravenöse Antitoxininjektion nicht mehr unschädlich gemacht werden kann.

Das Antitoxin vermag wahrscheinlich also nur denjenigen Giftanteil zu neutralisieren, der sich noch in den Gewebssäften findet. Dem vom Nerven bereits aufgenommenen Giften ist höchstens noch auf dem Wege beizukommen, daß man entweder demselben Nerven weiter zentralwärts oder dem Rückenmark selbst Antitoxin injiziert. Versuche mit einer solchen Behandlung der Nerven in der Nähe der Infektionsstelle sind in Versuchen am Menschen bereits mit Erfolg verwirklicht worden.

Der Erfolg der Tetanusserumbehandlung läßt sich daher nicht so eindeutig beweisen wie beispielsweise beim Diphtherieserum. Immerhin sind einige Chirurgen von der Nützlichkeit einer rechtzeitig ausgeführten Serumtherapie überzeugt. Eine dänische Statistik (1012) liefert z. B. folgende Zahlen: Es wurden geheilt von Tetanusfällen:

	ohne Serumbehandlung		mit Serumbehandlung	
	Zahl der Fälle	Geheilt in Prozent	Zahl der Fälle	Geheilt in Prozent
Inkubation bis zu 10 Tagen	94	5,3	92	27,2
„ über 10 Tage	57	29,8	57	59,6
„ unbekannt	48	41,7	40	52,5
	199	26	189	42,3

Auch die Erfahrungen am Pferde bestätigen im wesentlichen das gleiche.

Im Prinzip müssen wir für eine Serumbehandlung des ausgebrochenen Tetanus eintreten, da wir ja nie mit Sicherheit wissen können,

ob die tödliche Minimaldosis in das Nervensystem bereits eingedrungen und damit dem Antitoxin höchstwahrscheinlich unerreichbar ist. Wir erreichen aber mit der Antitoxininjektion stets eine Neutralisierung des noch in den Gewebssäften vorhandenen und allen noch neugebildeten Toxins und verhindern damit den verhängnisvollen Nachschub des Giftes. Die Vorschläge durch intrazerebrale oder subdurale Antitoxineinspritzung die Wirkung des Serums zu verbessern, sind nicht genügend begründet. Empfehlenswert ist dagegen die intravenöse Einspritzung. Die intraneurale Antitoxineinspritzung hat sich beim Menschen schon in einer ganzen Reihe von Fällen als nützlich erwiesen, in denen die Infektionsstelle des Tetanus bekannt und man somit in der Lage war, mit möglichst zentral ausgeführter Serumeinspritzung das Fortschreiten des Tetanus zu hemmen. Die Gelegenheit zu dieser Serumanwendung ist beim Menschen anscheinend gar nicht selten.

Empfehlenswert ist weiter in allen Fällen, in denen die Infektionsstelle bekannt ist oder mit einiger Sicherheit vermutet wird, eine gründliche lokale Serumbehandlung sei es nun durch Einspritzungen des flüssigen Serums in der Umgebung der Wunde, oder durch direktes Auftreten von pulverisiertem trockenem Tetanusserum nach dem Vorschlage Calmettes. Auf diese Weise wird direkt am Orte der Giftbildung das neugebildete Gift abgefangen. Hinsichtlich der Dosierung empfiehlt sich zunächst die Anwendung von mindestens 100 A. E.

Nicht genug Wert legen kann man auf einen möglichst frühzeitigen Zeitpunkt der Antitoxininjektion. Wenn wir uns noch einmal erinnern, wie die Tetanusvergiftung zustande kommt, so leuchtet es ohne weiteres ein, daß je früher das Tetanusserum eingespritzt wird, um so mehr Aussicht besteht auch, das Gift noch außerhalb des Nervensystems abzufangen. Gerade in dieser Hinsicht wird aber noch viel gesündigt, indem z. B. das Tetanusserum von den Apotheken meist nicht vorrätig gehalten wird und so durch Bestellung des Serums bei der Fabrikationsstelle, auch wenn sie telegraphisch erfolgt, die wertvollste Zeit verloren hat.

Zu erwähnen wäre endlich noch, daß neben der Serumbehandlung selbstverständlich eine lokale Wundbehandlung mit energisch antiseptischen Methoden — am besten dem Thermokauter — angezeigt ist; denn das Serum macht zwar sehr prompt das Tetanusgift unschädlich, hat aber keine Spur einer Wirkung auf die Tetanusbazillen und Tetanussporen.

5. Epidemiologie des Tetanus. Im Gegensatz zu den meisten anderen Krankheitserregern ist der Tetanusbazillus zugleich Parasit und Saprophyt. Denn wird finden ihn weitverbreitet in der Natur, er ist sozusagen „ubiquitär". Diese Behauptung bedarf indes einer gewissen Einschränkung. Die Erfahrung hat gelehrt, daß der Tetanuserreger sich nur an solchen Stellen findet, wo enge Beziehungen zu Mensch oder Tier gegeben sind. Besonders häufig finden wir ihn in Erd- oder Staubproben, aber immer nur da, wo die betreffende Bodenerde mit tierischen oder menschlichen Dejekten in Berührung gekommen ist. Regelmäßig finden wir ihn daher im Kehricht von Straßen und Höfen, in gedüngter Gartenerde, in gedüngtem Acker- und Wiesenland, im Boden der Rieselfelder, in stark verunreinigtem Wasser, im Staub der Wohnungen und Eisenbahnwagen; dagegen fehlt er in Walderde sowie in Bodenproben von wenig von Mensch und Tier betretenem

„jungfräulichen“ Boden. Das Beschränktsein auf diese Fundstätten weist darauf hin, daß der Tetanuserreger seine eigentliche Heimat im Menschen und Tierkörper hat. Tatsächlich finden wir ihn (vgl. S. 832) im Darminhalt vom Menschen, vom Pferde, vom Rinde, vom Hunde und anderen Tieren mit großer Häufigkeit, bei genügend langem Suchen mit Regelmäßigkeit (Joseph). Vermutlich ist die weite Verbreitung des Tetanuserregers in der freien Natur auf diese Quelle zurückzuführen; ja wahrscheinlich ist das Darminnere von Mensch und Tier die wichtigste Stätte der Vermehrung des Tetanuserregers. Er ist sozusagen ein normaler Darmschmarotzer bei Mensch, Pferd, Rind und anderen Tieren (beim Geflügel ist er noch nicht gefunden worden). Die Anerkennung dieser Tatsachen bedeutet natürlich nicht eine Anerkennung der abzulehnenden Lehre Sormanis, welcher annimmt, daß der Tetanuserreger eine Darmpassage durchmachen muß, um krankmachend zu wirken.

Für das Verständnis der Epidemiologie des Tetanus wäre somit zunächst als Grundtatsache von Bedeutung, daß der Tetanuserreger in der Außenwelt besonders in Erde und Staub weit verbreitet ist, aber immer nur da, wo Gelegenheit zur Verschmutzung mit menschlichen oder tierischen Dejekten gegeben ist. Die zweite wichtige und oben näher begründete Grundtatsache ist die große Haltbarkeit des Tetanuserregers im Sporenzustand. Die dritte Tatsache liegt in jener Reihe von Bedingungen, die wir in der Besprechung über die „Disposition“ zur Tetanuserkrankung (s. S. 829) kurz zusammenfaßten: Es bedarf einer Eingangspforte mit künstlich erhöhter Disposition, wie sie durch die besondere Beschaffenheit einer Hautwunde (z. B. Fremdkörper) oder Alteration einer Schleimhaut gegeben sind. Es bedarf weiter der Berührung dieser Infektionsstelle mit sporenhaltigem Material.

Nur selten werden alle diese Bedingungen so vollkommen erfüllt sein, daß ein seuchenhaftes Auftreten ermöglicht wird. In ausgedehntem Maße ist das eigentlich nur der Fall im Kriege, wo durch die Häufigkeit der Verletzungen, durch die Art der Wunden (tiefergehende zerrissene Wunden mit Fremdkörpern) und die fast regelmäßige Berührung mit sehr oft tetanuskeimhaltigem Material, wie Kleidungsstücken, die Gelegenheit zu gehäufter Entstehung des Tetanus in erhöhtem Maße gegeben ist. Beachtenswert sind auch hier die Unterschiede je nach dem Lande und dem Gelände, wo die Schlachten geschlagen werden. Im russisch-japanischen Kriege z. B. war der Tetanus verhältnismäßig selten, vermutlich deshalb, weil die Kämpfe in Gegenden mit geringem Kulturzustand — diesmal Kulturzustand vor allem landwirtschaftlich aufgefaßt — stattfanden. Auch während des jetzt wütenden Weltkrieges ist anfänglich im Jahre 1914 ein deutlicher Unterschied der Tetanushäufigkeit an der Ostfront verglichen mit der Westfront hervorgetreten. In Frankreich, wo die Felder reichlich gedüngt waren, ist die Zahl der Tetanusinfektionen absolut und auch prozentisch erheblich größer gewesen, als in Polen und Rußland. Hier spielten sich die Kämpfe vielfach in Waldgegenden ab und auf Ländereien, die mit Dung nur wenig in Beziehung gekommen und infolgedessen rein an Tetanussporen waren.

Verständlich sind auch die gelegentlichen Epidemien in Gebäranstalten. Die Abgänge einer einzigen kranken Wöchnerin können zu reichlicher Ausstreuung des Erregers führen und „disponierte“ Wunden

bieten sich mit jeder neuen Entbindung. Verständlich ist es auch ohne weiters, daß in solchen Anstalten der Tetanus der Neugeborenen (Nabelwunde) so häufig der Begleiter des Tetanus puerperalis ist.

Die übrigen bisher beobachteten auffälligen Häufungen von Tetanusfällen sind mehr Zufallsereignisse, so z. B. die aus Italien und Amerika berichteten Unglücksfälle, bei denen durch Diphtherieserum, stammend von einem tetanuskranken Pferde, infolge unterlassener vorheriger Prüfung des Serums schwere und tödliche Tetanusfälle beim Menschen entstanden (Giftgehalt des Serums). Die ebenfalls gelegentlich beobachtete Häufung des Tetanus im Anschluß an Chinineinspritzungen bei Malariakranken erklären sich aus dem biologischen Verhalten des Tetanuserregers im lebenden Körper; das Chinin ermöglicht durch Fernhalten der Leukozyten die Auskeimung und nachfolgende Vermehrung der Tetanussporen (vgl. S. 833). Die früher häufiger beobachteten Fälle von Tetanus nach Gelatineeinspritzungen sind darauf zurückzuführen, daß die käufliche Gelatine recht oft Tetanuskeime enthält, die sehr energische Sterilisation erfordern.

Im übrigen ist der Tetanus eine in der Regel sporadisch auftretende, aber in den Kulturländern dauernd heimische Krankheit. innerhalb der einzelnen Länder ergeben sich aber wieder beträchtliche Unterschiede in der Häufigkeit der Fälle nach den einzelnen Landstrichen; auch diese Unterschiede dürften auf die ungleichmäßige Verteilung in der Menge der Tetanuskeime in der Umgebung des Menschen auf der einen Seite sowie in der verschiedenen Entstehungsmöglichkeit von Wunden auf der anderen Seite (Beschäftigungsart, Disposition durch landwirtschaftliche Erdarbeiten) zu suchen sein. Das gleiche lehren die Beobachtungen beim Pferde, nach denen wir auffallend häufig Pferde befallen finden, die in Gärtnereien (gedüngte Gartenerde) oder bei der Müllabfuhr beschäftigt sind.

6. Prophylaxe. Die Verhütung des Tetanus ergibt sich aus dem epidemiologischen Verhalten von selbst. Der Tetanus ist fast schließlich eine Wundinfektionskrankheit, veranlaßt durch Verschmutzung mit tetanuskeimhaltigem Material, das in der Umgebung des Menschen weit verbreitet ist. Eine wirksame Vorbeugung des Tetanus ist daher in der strengen Befolgung aller der im Laufe der letzten Jahrzehnte als brauchbar und wirksam erkannten Methoden der Antisepsis und Asepsis gegeben, mag es sich um eine willkürlich erzeugte Wunde (Operation) oder um unabsichtliche Verletzungen handeln. Bei letzteren wird die Art unseres Vorgehens im wesentlichen bestimmt durch die Art der Verletzung und die Art der Wunde. Handelt es sich um glatte, stark blutende Wunden, die voraussichtlich nicht verschmutzt sind, so genügen in der Regel die bekannten antiseptischen Methoden. Hat dagegen die Wunde die mehrfach (S. 829) beschriebene „disponierte" Beschaffenheit, liegt überdies Verdacht auf Verschmutzung durch tetanuskeimhaltiges Material (Erde) vor, so genügen die einfachen Methoden der antiseptischen Wundbehandlung, ja selbst ein recht energisches Vorgehen, z. B. mit Kauterisation, nicht mehr, um mit Sicherheit etwa eingedrungene Tetanussporen unschädlich zu machen. Besonders zu fürchten sind in dieser Richtung Pfählungsverletzungen, Splitter- und Schußverletzungen. In solchen Fällen ist die Tetanusserumprophylaxe des souveräne Vorbeugungsmittel.

Die Frage, ob es nicht der Sicherheit halber angezeigt ist, jede

größere Verletzung grundsätzlich mit Tetanusserum zu behandeln, ist zu verneinen. Der Tetanus ist immerhin eine seltene Krankheit, es bedarf zum Zustandekommen einer wirksamen Infektion so vieler disponierender Momente, daß die wahllose Serumbehandlung jedes Wundfalles entschieden zu weit gegangen wäre. Um so rückhaltloser ist die Serumbehandlung in den verdächtigen Fällen zu empfehlen.

In Erinnerung an die oben gegebenen theoretischen Vorstellungen von der Entstehung des Tetanus ist es ohne weiteres verständlich, daß die Schutzwirkung des Tetanusserums eine promptere sein muß als die Heilwirkung. Dem entspricht auch die experimentelle Tatsache, daß zu Präventivzwecken viel kleinere Mengen Antitoxin genügen und bedeutend sicherer wirken als bei kurativer Anwendung. Von vornherein hat v. Behring die präventive Anwendung des Tetanusserums bei beschmutzten tetanusverdächtigen Wunden empfohlen. Dem haben sich später französische Autoren, wie Vaillard und Bazy, angeschlossen. Die Zahl der Anhänger hat sich auf Grund geradezu drastischer Erfahrungen allmählich immer mehr gemehrt.

Im folgenden mögen einige besonders schlagende Beweise für den Nutzen der Tetanusserumprophylaxe folgen: In der chirurgischen Klinik zu Genf hat Julliard das Prinzip der ausnahmslosen prophylaktischen Injektion nach allen Verletzungen in die Praxis umgesetzt. Wie Sutert mitteilt, sind 700 derartige Einspritzungen gemacht worden, ohne je von üblen Zufällen gefolgt zu sein. In einem einzigen Falle kam es zum Ausbruch des Tetanus, aber in eigentümlich milder abortiver Form. Dagegen trat bei zwei Kranken, die unglücklicherweise ohne präventive Injektion geblieben waren, tödlicher Tetanus auf. Dieselben Erfahrungen hat de Ahna gemacht, bei keinem von 70—80 prophylaktisch gespritzten Kranken kam Tetanus vor, nur ein Patient, bei dem versehentlich keine präventive Einspritzung erfolgt war, erkrankte an Tetanus. In Debatten französischer und deutscher chirurgischer Gesellschaften haben sich die Mehrzahl der Chirurgen für die prophylaktische Anwendung des Tetanusserums ausgesprochen, so z. B. Haecker, Friedrich und Kocher. Friedrich hebt die auffallende Tatsache hervor, daß er in der chirurgischen Klinik in Greifswald, wo der Tetanus relativ häufig vorkommt, nach der prophylaktischen Antitoxinbehandlung verdächtiger Wunden keinen Fall von Tetanus mehr zu Gesicht bekam. Kocher würde es jedem Arzt „übelnehmen", der nicht prophylaktische Seruminjektionen machen würde, wenn mit Straßenerde beschmutzte Wunden vorliegen. In den geburtshilflichen Kliniken zu Prag kam es im November 1897 zu einer ein Jahr dauernden Tetanusepidemie, gegen die alle antiseptischen Maßnahmen erfolglos blieben, bis von Oktober 1898 ab nach systematischer Anwendung von Präventivimpfungen keine Neuerkrankungen mehr vorkamen. Die günstigen Erfahrungen, die in Ostasien mit der prophylaktischen Seruminjektion durch Herhold gemacht sind, sind ebenfalls bekannt. Ebenso die verblüffenden Wirkungen, die aus Amerika von der präventiven Antitoxininjektion gemeldet wurden, seitdem man dort die Schußverletzungen, welche bei freudigen Anlässen dort so häufig sind und bis zu 33% von Tetanus gefolgt waren, wenn die Antitoxininjektion unterblieb, systematisch mit Antitoxin behandelt. Auch die Erfahrungen dieses Weltkrieges sprechen überzeugend in demselben Sinne, wenn auch genauere Zahlen noch nicht zur Verfügung stehen. Während im Beginne des Krieges, solange Tetanusserum zu prophylaktischen Impfungen noch nicht in genügender Menge zur Verfügung stand, besonders an der Westfront der Wundstarrkrampf zahlreiche Opfer forderte, ist nach Einführung der passiven Immunisierung mit Tetanusantitoxin bei allen Verletzungen, die durch die Art der Verwundung an die Möglichkeit einer Tetanusinjektion denken ließen, der Wundstarrkrampf zur Seltenheit geworden. Da die Dauer der durch Tetanusserum erzeugten passiven Immunität zeitlich eng begrenzt ist und nach deren Ablauf in der Wunde persistierende Tetanuskeime noch nachträglich zum Auftreten des Wundstarrkrampfes Veranlassung geben, ist in solchen Fällen nach etwa 8 Tagen eine Wiederholung der Antitoxineinspritzung ratsam und vielfach geübt worden.

Natürlich ist die Präventivanwendung des Tetanusserums keine unfehlbare. Es ist aber bemerkenswert, daß bei den wenigen Fällen,

in denen trotz prophylaktischer Seruminjektion Tetanus ausbrach, es sich um eigentümlich milde abortive Formen nach Ansicht der beschreibenden Autoren in fast allen Fällen gehandelt hat. Hinzu kommt, daß viele dieser angeblichen Mißerfolge sich sehr einfach dadurch erklären, daß zu lange Zeit seit der Seruminjektion vergangen war (beim Menschen ist der passive Serumschutz ja kein langdauernder) und daß vielfach Präparate von nicht genügender Wirksamkeit verwandt wurden. Es ist wohl kein Zufall, wenn, wie Wagner hervorhebt, gerade die deutschen Antitoxinpräparate bei der prophylaktischen Anwendung die wenigsten Mißerfolge zu verzeichnen haben.

Für die Veterinärmedizin liegen die Verhältnisse für die prophylaktische Anwendung des Tetanusserums bedeutend günstiger als für die Menschenmedizin.

Das Tetanusserum stammt vom Pferde und bekanntlich hält sich homologenes, d. h. an artgleiches Serumeiweiß geknüpftes Atitoxin im Organismus bedeutend länger als artfremdes, daher dauert der durch prophylaktische Seruminjektion dem Pferde verschaffte Schutz länger als beim Menschen und die Antitoxinkonzentration im Blutserum bleibt eine viel höhere. Wenn schon beim Menschen die prophylaktische Seruminjektion sich bewährte und die wenigen Mißerfolge, soweit sie überhaupt Mißerfolge sind, sich durch zu rasche Ausscheidung bzw. zu geringe Konzentration des Antitoxins erklären, dann müssen beim Pferde die Ergebnisse erst recht gute sein. Dem entsprechen auch die praktischen Erfahrungen.

Den Anfang mit der prophylaktischen Anwendung von Seruminjektionen im großen Stile hat Nocard gemacht, nachdem er sich zunächst im Experiment an Pferden von der Wirksamkeit des Tetanusserums überzeugt hatte. Von 2727 Pferden, die vor operativen Eingriffen (besonders Kastration) mit Tetanusserum behandelt waren, wurde kein einziges tetanisch und doch beobachteten 163 Tierärzte, von denen die Einspritzungen ausgeführt waren, während dieser Versuche 259 Tetanusfälle bei nicht geimpften Tieren.

Diese Erfahrungen sind noch durch eine Reihe glänzender Bestätigungen vermehrt. So hebt Korpsstabsveterinär Reck hervor, daß er bei allen der Desinfektion wenig zugänglichen Wunden bei Pferden zu seiner Beruhigung Tetanusserum prophylaktisch anwendet und daß ihn diese Maßnahme niemals im Stich gelassen habe. Sundt verlor in einem größeren Pferdebestand dauernd Pferde an Starrkrampf. Nachdem er sich bei Verletzungen an den Extremitäten zur subkutanen präventiven Injektion von 20 A. E. entschlossen hatte, trat kein Tetanusfall mehr auf.

Wenig bekannt, weil in der Regel nicht publiziert, sind auch die Erfahrungen, die in Deutschland in den Serumfabrikationsstätten gemacht worden sind. So berichtet Rickmann aus Höchst, daß die früher bei den zur Gewinnung des Diphtherieserums dienenden Pferden so häufigen Fälle von Tetanus gänzlich vermieden worden sind, seitdem die Tiere prophylaktisch Tetanusserum erhalten.

Im Anschluß an operative Eingriffe, wie Kastration, Kupieren des Schwanzes, im Anschluß an alle Verletzungen, die nicht sicher frei von Infektionen zu halten sind, empfiehlt sich also die prophylaktische Serumbehandlung. Sie empfiehlt sich weiter bei allen den Pferden, welche einer Tetanusinfektion besonders ausgesetzt sind, wie bei den der Müllabfuhr oder in Gärtnereien beschäftigten Tieren.

Als Schutzdosis genügen für Mensch und Tier 20 Tetanusantitoxineinheiten. Auch empfiehlt sich zu prophylaktischen Zwecken von dem Vorschlag Calmettes Gebrauch zu machen, die Wunde mit pulverisiertem Trockenserum zu bestreuen. Die Fabrikationsstellen halten infolgedessen Tetanustrockenserum vorrätig.

Praktische Bedeutung kann endlich bei Gelegenheit die Erfahrung bekommen, daß schwangeren Frauen eingespritztes Tetanusantitoxin auf den Fötus von der Mutter in utero übergeht, daß das Antitoxin in der Milch erscheint und durch die Säugung auf das Neugeborene übertragen werden kann. Wenn, wie es gelegentlich beobachtet wurde, Häufungen von Tetanus neonatorum in Gebäranstalten eintreten sollten, kann man es durch die Serumbehandlung der Mutter erreichen, daß die Kinder mit angeborenem Tetanusschutz zur Welt kommen, der sich durch die Säugung noch verstärkt.

7. Gesetzliche Bestimmungen. In der richtigen Erkenntnis, daß der Tetanus eine in der Regel bei uns sporadisch auftretende Krankheit ist, daß er weiterhin meist nicht durch unmittelbare Übertragung von Mensch zu Mensch oder von Tier zu Mensch entsteht, sondern durch Wundverunreinigung mit dem in der Außenwelt weitverbreiteten Erreger, sieht das Gesetz keine Anzeigepflicht, keine Bestimmungen über Desinfektion usw. für die Bekämpfung des Tetanus vor. Die Gefahr, die der Tetanusfall für die Weiterverbreitung bietet, ist von seltenen Ausnahmen abgesehen, sehr gering. Angesichts der ubiquitären Verbreitung des Tetanuserregers in der Außenwelt wäre es eine überflüssige Belästigung, wollte man den einzelnen Fall noch mit besonderen Zwangsmaßnahmen unschädlich zu machen suchen; zumal, wenn wir uns noch erinnern, daß die Vermehrung des infizierenden Keimes im Körper gering ist, daß er vom Kranken nur mit dem Wundsekret ausgeschieden wird und daß eine lege artis behandelte Wunde keine Verbreitungsgefahr bietet. Vermutlich scheidet der gesunde Mensch mit seinem Darminhalt mehr Tetanusbazillen aus, als der Tetanuskranke mit dem Wundsekret.

Die vorhandenen gesetzlichen Bestimmungen beziehen sich daher lediglich darauf, daß das Tetanusserum — anerkannt als wirksames Schutzmittel, als nicht zu verachtendes Heilmittel — Ärzten und Patienten in einer Form zugeführt wird, daß es einmal unschädlich und sodann entsprechend der Angabe der Fabrikationsstelle wirksam ist.

Durch Verordnungen der deutschen Bundesstaaten ist seit 1904 nur der Vertrieb staatlich geprüften Tetanusserums erlaubt, die Prüfung erfolgt im Frankfurter Institut für experimentelle Therapie nach dem vom Reichsamt des Innern im Benehmen mit den Bundesregierungen aufgestellten Vorschriften.

Die Prüfung erstreckt sich auf festes und flüssiges Serum. Festes Serum soll aus gelblichen Plättchen bestehen, die im 10fachen Volumen Wasser ohne Rückstand sich leicht lösen.

Das flüssige Serum muß klar sein, höchstens einen ganz geringen Bodensatz haben; es muß 0,5% Karbolsäure enthalten. Ferner muß es unmittelbar dem Tier entnommen sein. Eindickung von Serum oder Lösung von festem Serum mit flüssigem darf nur insofern stattgefunden haben als der Eiweißgehalt nicht über 12% hinausgeht.

Entsprechend diesen Vorschriften erstreckt sich die Prüfung des Serums einmal auf allgemeine Eigenschaften (Löslichkeit bzw. Klarheit, gewichtsanalytische Eiweißbestimmung durch Alkoholfällung), auf Unschädlichkeit (0,25—0,5 ccm einer Maus von 15 g unter die Haut gespritzt dürfen sie nicht töten oder schwer krank machen, das Serum muß bei aerober und anaerober Prüfung — Agarplatte tiefer Traubenzuckeragarstisch, Bouillon — keimfrei sein) und endlich auf seinen Gehalt an Antitoxin nach der S. 833/34 beschriebenen Methode. In gewissen Zeitabständen findet eine Nachprüfung statt. Bei eingetretener Abschwächung erfolgt Einziehung des betreffenden Serums und für solche zur Einziehung bestimmte Sera leisten die **Fabrikationsstellen unentgeltlich Ersatz.**

Das Tetanusserum wird in folgenden Füllungen abgegeben:

A. Vierfaches flüssiges Tetanusheilserum
(insbesondere für Veterinärzwecke).

Füllung 1 enthält 20 A. E. entsprechend 5 ccm eines vierfachen flüssigen Serums. Dies Präparat empfiehlt sich besonders für die prophylaktische subkutane Anwendung beim Pferde.

Füllung 2 enthält 100 A. E. entsprechend 25 ccm eines vierfachen flüssigen Serums. Diese Dosis empfiehlt sich bei nicht zu schweren Tieren und nicht zu schwerer Erkrankung. Handelt es sich um stürmischere Erkrankungen, so sind größere Dosen Heilserum erforderlich, entsprechend den nachfolgenden Füllungen.

Füllung 3 enthält 200 A. E. entsprechend 50 ccm eines vierfachen flüssigen Serums.

Füllung 4 enthält 400 A. E. entsprechend 100 ccm eines vierfachen flüssigen Serums.

B. Hochwertiges flüssiges oder festes Tetanusheilserum.
(insbesondere für die Humanmedizin).

Füllung 1 D enthält 20 A. E. entsprechend $^{1}/_{3}$ g eines 60fachen festen Serums bzw. verhältnismäßig geringere Mengen eines mehr als 6fachen flüssigen oder mehr als 60fachen festen Serums.

Füllung 2 D enthält 100 A. E. entsprechend $16^{2}/_{3}$ ccm eines 60fachen flüssigen bzw. $1^{2}/_{3}$ g eines 60fachen festen Serums bzw. verhältnismäßig geringere Mengen eines mehr als 6fachen flüssigen oder eines mehr als 60fachen festen Serums.

Das Serum wird in Deutschland hergestellt durch das Behringwerk in Marburg und die Höchster Farbwerke.

Literatur.

Behring, Das Tetanusheilserum. Leipzig, Thieme.
Behring und Kitasato, Deutsche mediz. Wochenschr. 1890, Bd. XLIX.
Calmette, C. R. de l'Academie desciences. 11 mai 1903.
Carle und Rattone, Giornale della R. academia di medicina di Torino. Marzo 1884.
Debrand, Annales Pasteur 1900, Nr. 11.
Dönitz, Deutsche mediz. Wochenschr. 1897, Bd. XXVII.
Eymer, Zentralblatt für Bakteriologie 1913, Originale, Bd. LXIX.
Kitasato, Deutsche mediz. Wochenschr. 1889, Nr. 31.
Ders., Zeitschr. f. Hyg., Bd. VII.
Knorr, Habilitationsschrift. Marburg 1896.
Kolle und Hetsch, Experimentelle Bakteriologie und Infektionskrankheiten, 2. Aufl.
v. Lingelsheim, Tetanus. Handb. d. pathog. Mikroorganismen von Kolle und Wassermann, 1912, Bd. IV.
Meyer und Ransom, Archiv für experimentelle Pharmakologie und Pathologie, Bd. XLIX.
Nicolaier, Beiträge zur Ätiologie des Wundstarrkrampfes. Inaug.-Diss. Göttingen 1885.
Ders., Virch.-Archiv, Bd. CXXVIII.
Rosenbach, Arch. f. Chirurgie, Bd. XXXIV.
Tarozzi, Zentralbl. f. Bakt., Ref., Bd. XXXIX, S. 407.
Tsuzuki, Archives internationales de pharmadynamie et de therapie, Bd. VII.

Malignes Ödem.

Von

weil. Professor Dr. **Paul H. Römer,**

Halle a. S.

1. Geschichtliches.

Es ist nicht unmöglich, daß die selten vorkommende Krankheit, die wir „Malignes Ödem" nennen, in der vorantiseptischen Zeit häufiger war als heute und daß damals manches, was unter der Flagge „Brandige Phlegmone", Gangrène foudroyante" segelte, ätiologisch dem malignen Ödem zugehört.

Die Entdeckung des Erregers dieser Krankheit geht auf Pasteur zurück, der 1878 das von ihm „Vibrion septique" genannte Stäbchen fand und seine anaerobe Natur richtig erkannte. Mit Recht verwarfen aber später Koch und Gaffky die Pasteursche Benennung des Stäbchens, da es sich im Grunde nicht um einen Septikämieerreger handelt und der bei Versuchstieren gelegentlich erhobene reichliche Befund der Stäbchen im Blut auf eine Einwanderung nach dem Tode zu beziehen ist. Sie gaben dem Erreger den in Deutschland jetzt vollständig eingebürgerten Namen „Bazillus des malignen Ödems".

2. Morphologie des Erregers.

Es handelt sich um ein langes schlankes Stäbchen mit abgerundeten Ecken, das deutlich schmäler ist als der (im mikroskopischen Bild) gelegentlich mit ihm verwechselte Milzbrandbazillus. Auf den serösen Häuten infizierter Versuchstiere bildet der Bazillus lange Fäden, die sich oft filzartig verschlingen. Diese Neigung zur Fäden- bzw. Scheinfädenbildung ist ein wichtiges differentialdiagnostisches Merkmal gegenüber dem klinisch ähnliche Erscheinungen erzeugenden Rauschbranderreger (Gaffky). Auch fehlen dem Ödembazillus die Blähformen und die Granulose führenden Stäbchen, wie sie für den Rauschbrand beschrieben wurden. In künstlichen Kulturen zeigen die Einzelstäbchen große Schwankungen in der Größe; auch hier bilden sich oft lange Scheinfäden.

Die Färbung des Ödembazillus gelingt leicht mit den gewöhnlichen Anilinfarben. Über das Verhalten gegenüber der Gramfärbung gehen die Angaben auseinander. Er verhält sich hier jedenfalls labiler als die eigentlichen gramfesten Bakterien; er ist — ähnlich dem Tetanusbazillus — „gramunsicher".

Das Stäbchen ist in der Regel beweglich dank peritrich angeordneten Geißeln; jedoch ist diese Eigenschaft differentialdiagnostisch z. B. gegenüber dem Milzbrandbazillus als brauchbarees Merkmal nicht unbedingt zuverlässig.

Im Tierkörper kommt es nur zu spärlicher Sporenbildung, in der Regel nur in der Muskulatur an der Infektionsstelle, nicht in den

inneren Organen. Auf künstlichen Nährböden dagegen besonders auf stark alkalischen werden reichlich Sporen gebildet, die meist mittelständig sind, manchmal aber auch pol- und endständig angetroffen werden. Sie haben elliptische Form.

3. Verhalten auf künstlichen Nährböden.

Der Ödembazillus ist ein strenger Anaerobier; für seine Züchtung sind daher die üblichen Verfahren der anaeroben Züchtung heranzuziehen. Im übrigen wächst er auf allen Nährböden unter Bevorzugung kohlehydrathaltiger Nährböden. Sein Wachstumsoptimum liegt bei 37°.

Das Aussehen der Einzelkolonien auf den festen Nährböden ist nicht so charakteristisch, daß ihm differentialdiagnostische Bedeutung zukäme. Im hochgeschichteten Agar z. B. erscheinen die Kolonien ähnlich den Rauschbrandkolonien mit einem kugeligen dunklen Zentrum und schnörkelartigen Ausläufern. In zuckerhaltigen Nährböden wird Gas gebildet, je nach den einzelnen Stämmen in wechselnder Menge. In Gelatinestich wächst der Ödembazillus in Form einer feinen radiären Strahlung, bildet Gasblasen längs des Stiches und verflüssigt allmählich die Gelatine. In Traubenzuckerbouillon findet ebenfalls starke Gasbildung statt. Differentialdiagnostisch (gegenüber dem Rauschbrandbazillus und den sogenannten Gasbranderregern) ist wichtig, daß der Ödembazillus Hirnbrei durch Bildung von Alkali und H_2S schwärzt.

Die vegetativen Formen zeigen die übliche geringe, die Sporen die beträchtliche Resistenz gegen chemische und physikalische Einflüsse.

4. Verhalten zum Tierkörper.

a) Eingangspforte. Die hauptsächlichste Eingangspforte bildet die Haut und zwar die verletzte Haut. Das maligne Ödem ist eine ausgesprochene Wundinfektionskrankheit. Die erste Beobachtung von malignem Ödem beim Menschen betraf zwei Fälle, bei denen durch Einspritzung einer mit Staub verunreinigten Moschustinktur die Infektion zustande gekommen war. Schußverletzungen, Zermalmungsverletzungen, komplizierte Frakturen können ebenfalls die Eingangspforte bilden. Auch kann der Ödembazillus von Schleimhautverletzungen aus (Mund, Nase, Rachen) eindringen.

b) Disposition. Angesichts der nachher zu besprechenden weiten Verbreitung des Ödembazillus ist die Seltenheit der Erkrankung bemerkenswert. Zum Zustandekommen der Infektion bedarf es offenbar gewisser disponierender Bedingungen, wie sie durch Mischinfektion, durch Eindringen großer Mengen der Erreger, durch ausgedehnte Weichteilverletzungen und ähnliches geschaffen werden.

c) Inkubation. Die Inkubation beträgt in der Regel 12 bis 36 Stunden, seltener 3—6 Tage. Die Fälle von malignem Ödem beim Rinde, die im Anschluß an Geburten beobachtet wurden, treten in der Regel 2—5 Tage nach dem Abkalben auf.

d) Krankheitsbild. Beim Menschen bildet sich unter hohem Fieber ein von der Infektionsstelle aus rasch fortschreitendes entzündliches Ödem aus. Im Ödem finden sich manchmal Gasblasen, oft so stark, daß sich klinisch durchaus das Bild des sogenannten Gasbrandes ergibt. Die Krankheit endet meist tödlich. Beim Pferde kommt

es ebenfalls unter Fieber zu einem sich rapid ausbreitenden Ödem, das beim Einschneiden eine übelriechende blutige Flüssigkeit entleert. Meist tritt der Tod und zwar an Lungenödem ein, in der Regel nicht später als in 5 Tagen. (Verfasser sah einen schweren Fall von malignem Ödem beim Pferde, der durch nicht aseptische Einspritzung von Diphtheriegift entstanden war, unter Anwendung breiter Inzisionen ausheilen.) Auch bei Rindern und Schafen sind, wenn auch selten, Fälle von malignem Ödem beobachtet.

e) Pathologisch-anatomischer Befund. Im Vordergrund stehen die Veränderungen an der Infektionsstelle. Während sich bei der Infektion des Meerschweinchens die Veränderungen an der Infektionsstelle auch auf die Muskeln erstrecken in Form braunroter süßlich riechender Verfärbungen, fehlen solche Muskelveränderungen bei der Maus, wo lokal lediglich ein sulziges Ödem besteht. In Pleura und Peritoneum finden sich seröse und serös-hämorrhagische Exsudate. Bei größeren Tieren, z. B. beim Rinde, können die Veränderungen denen des Rauschbrandes so ähnlich sein, daß eine Differentialdiagnose oft recht schwer ist.

f) Fundstätten und Nachweis des Erregers. Die Erreger verbreiten sich von der Impfstelle aus und dringen gegen die serösen Häute vor; von da aus erfolgt die Infektion der Oberfläche der großen Organe. Im Blut finden sich die Bazillen erst kurz vor dem Tod und auch dann nur spärlich; post mortem vermehren sie sich aber bald massenhaft. Bei kleinen Versuchstieren, z. B. bei Mäusen, erfolgt schon zu Lebzeiten eine Überschwemmung der inneren Organe besonders der Lungen. Während des Lebens hat man im allgemeinen also nur Aussicht an der Infektionsstelle die Erreger zu finden.

g) Ausscheidungswege. Ähnlich wie beim Tetanus werden die Bazillen des malignen Ödems von der Infektionsstelle aus nur dann ausgeschieden, wenn es sich um eine offene Wunde handelt. Im übrigen wird der Bazillus des malignen Ödems wiederum gleich dem Tetanusbazillus mit den Darmexkrementen ausgeschieden, da er ein normaler Darmbewohner ist.

h) Tierpathogenität. Pasteur übertrug mit fauligen Kadaverteilen die Erreger des malignen Ödems durch subkutane Verimpfung erfolgreich auf Kaninchen und Meerschweinchen. Fast alle kleinen Nagetiere sind für das maligne Ödem empfänglich. Sehr empfänglich sind auch Pferde und Esel, etwas weniger Schafe, Ziegen, Hühner, noch weniger Ratten, sehr wenig Hunde, Katzen und Enten. Merkwürdigerweise hat man das Rind, bei dem spontan malignes Ödem vorkommt, künstlich noch nicht mit Erfolg infizieren können.

Das Versuchstier par excellence für die Erreger des malignen Ödems ist das Meerschweinchen. Nach subkutaner Infektion tritt der Tod in der Regel nach 24 Stunden ein. Auch die intraperitoneale Infektion ist wirksam. Dagegen gelingt die Infektion nicht durch Einspritzen in die Blutbahn, auch nicht von der unverletzten Haut und unverletzten Schleimhäuten aus. Das maligne Ödem ist also, natürlich oder künstlich erzeugt, eine ausgesprochene Wundinfektionskrankheit.

i) Giftbildung. Eine Giftbildung des Bazillus des malignen Ödems ist zwar mehrfach behauptet, bisher aber nicht einwandfrei nachgewiesen worden.

k) Immunität. Es gelingt künstlich empfängliche Versuchstiere wie Pferde und Esel zu immunisieren. Das Serum dieser hochimmunisierten Tiere schützt Meerschweinchen gegen die Infektion mit

malignem Ödem, bemerkenswerterweise aber nicht gegen Rauschbrand (ebenso wie umgekehrt Rauschbrandimmunserum nicht gegen malignes Ödem schützt). Der Schutz ist also streng spezifisch. Spezifisch sind auch die in solchem Immunserum sich findenden Agglutinine, so daß auch mit Hilfe der Agglutinationsreaktion Rauschbrandbazillen und Ödembazillen unterschieden werden können.

Sonst kommt der Tatsache einer künstlichen Immunisierungsmöglichkeit gegen malignes Ödem angesichts der Seltenheit der Erkrankung keine praktische Bedeutung zu. Auch zu praktischen serumtherapeutischen Versuchen hat sich bisher noch kein Anlaß gefunden.

5. Epidemiologie.

Außer beim Menschen, wo, wie wir schon oben sahen, malignes Ödem in der Regel die Folge einer Wundinfektion mit sporenhaltigem Staub ist, kommen auch beim Pferd im Anschluß an Verletzungen (Hufverletzungen durch Nägel, Satteldruckstellen, Kastrationen, subkutane Einspritzungen) Fälle von malignem Ödem vor. Bisher sind etwa 20 Fälle beschrieben. Beim Rinde ist das maligne Ödem selten. Die beobachteten Fälle schlossen sich zum Teil an Verletzungen der Haut des Kopfes an, zum größeren Teil gingen sie vom Uterus aus. Sie bieten dann ein ähnliches Bild wie der durch Rauschbrandbazillen veranlaßte echte Geburtsrauschbrand. Die Entscheidung, ob es sich um echten Rauschbrand oder um malignes Ödem handelt, kann aber deshalb sehr wichtig sein, weil für Rauschbrandfälle der Viehbesitzer entschädigt wird und für malignes Ödem nicht. Wegen der Schwierigkeit der Unterscheidung betrachten manche Staaten ohne weiteres jeden Fall von „Geburtsrauschbrand" als echten Rauschbrand; andere betrachten ebenfalls jeden derartigen Fall als echten Rauschbrand aber nur unter der Voraussetzung, daß er sich in einer Rauschbrandgegend ereignet und Kühe betrifft, die nicht älter als 4—6 Jahre sind.

In Einzelfällen ist malignes Ödem endlich noch bei Schafen (Verletzungen beim Wollescheren!), Ziegen, Kaninchen und Schweinen beobachtet worden.

Immer ist das maligne Ödem eine Wundinfektion und für die Bedingungen seiner Entstehung gilt das gleiche wie für den Tetanus, Auch die Verbreitung der Erreger des malignen Ödems außerhalb des Körpers gleicht sehr der der Tetanussporen. Im allgemeinen sind sie vielleicht nicht so verbreitet, wie die Tetanuserreger.

Die Seltenheit der Erkrankung erklärt sich wieder genau wie beim Tetanus daraus, daß es auch nach erfolgter Verunreinigung einer Wunde mit keimhaltigem Material besonderer disponierender Bedingungen zur Entstehung der Erkrankung bedarf.

6. Prophylaxe.

Die Prophylaxe des malignen Ödems besteht in sorgfältiger antiseptischer Wundbehandlung, in streng aseptischer Handhabung aller Einspritzungen. Angesichts des Vorkommens der Erreger des malignen Ödems in Zimmerstaub dürfte einer zweckmäßigen Entstaubung eine gewisse Bedeutung im Interesse der Verhütung des malignen Ödems zukommen.

Literatur.

Carl, Malignes Ödem bei Haustieren. Handb. d. pathog. Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann, 2. Aufl., 1912, Bd. IV.

Gaffky, Experimentell erzeugte Septikämie mit Rücksicht auf progressive Virulenz und akkomodative Züchtung. Mitt. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. I. Berlin 1881.

Ghon u. Sachs, Beiträge zur Kenntnis der anaeroben Bakterien des Menschen. II. Zur Ätiologie des Gasbrandes. Zentralbl. f. Bakt., 1. Abt., Orig., Bd. XXXIV, S. 289, 398, 481 und 609, 1903; Bd. XXXV, S. 665, 1904; Bd. XXXVI, S. 1, 178.

v. Hibler, Untersuchungen über die pathogenen Anaeroben, über die anatomischen und histologischen Veränderungen bei den durch sie bedingten Infektionserkrankungen des Menschen sowie der Tiere und über einige nicht pathogene Anaerobenarten. Mit 16 Crayon und 1 Farbendrucktafel. Jena, Gustav Fischer, 1908.

Kitt, Lehrb. d. patholog. Anat. d. Haustiere, 3. Aufl., 1905.

Klein, Ein neuer Bazillus des malignen Ödems. Zentralbl. f. Bakt., Bd. X, S. 186, 1891.

Koch, R., Zur Ätiologie des Milzbrandes. Mitt. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. I. Berlin 1881.

Kolle u. Hetsch, Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten usw., 3. Aufl. Berlin und Wien, Urban u. Schwarzenberg, 1911.

Pasteur, Sur le vibrion septique. Bull. de l'acad. de méd., 1877 und 1881.

Sanfelice, Untersuchungen über anaerobe Mikroorganismen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten, 1893, Bd. XIV, 339.

Schattenfroh u. Grassberger, Über Buttersäuregärung. III. Abhandlung. Arch. f. Hyg., 1903, Bd. XLVIII, Heft 1.

v. Werdt, Malignes Ödem. Handb. d. pathog. Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann, Bd. IV, 1912.

Rauschbrand.

Von

weil. Professor Dr. **Paul H. Römer,**

Halle a. S.

Mit 3 Figuren im Text.

1. Geschichtliches.

Der Rauschbrand — auch „fliegender Brand", „infektiöses Emphysem" genannt, der „charbon symptomatique" der Franzosen — ist erst im 18. Jahrhundert durch literarische Mitteilungen französischer Gelehrter bekannt geworden. Seine Abgrenzung gegen ähnliche Krankheitsbilder, insbesondere gegen den oft mit ihm verwechselten Milzbrand, ist aber erst möglich geworden durch die in das Jahr 1876 fallenden Untersuchungen Bollingers und Fesers. Diese Forscher grenzten nicht nur klinisch und pathologisch-anatomisch den Rauschbrand scharf von seinen klinischen Verwandten ab, sondern beschrieben auch den später allgemein anerkannten Erreger. Sie erkannten seine anaerobe Natur und lieferten durch Tierversuche recht überzeugende Beweise für seine ursächliche Bedeutung. Der endgültige Beweis hierfür wurde geliefert, als durch Kitasato die Reinzüchtungsmethoden der Anaerobier bekannt geworden und auf den Rauschbrand mit Erfolg angewandt waren. An der Klärung der Rauschbrandfrage hat dann weiterhin die Veterinärschule zu Lyon unter Führung von Arloing und seinen Mitarbeitern verdienstvollen Anteil; insbesondere kommt ihr in der Immunitätsfrage gegen Rauschbrand führende Bedeutung zu.

2. Morphologie des Erregers.

Der Erreger des Rauschbrand — Bacillus sarcophysematos bovis — hat, wie sein Name bekundet, Stäbchenform. Das Aussehen dieses Stäbchens ist aber je nach dem Untersuchungsmaterial, das wir vor uns haben, außerordentlich verschieden. In dem örtlichen Ödem des kranken oder gefallenen Tieres erscheint der Rauschbranderreger als ein einzeln liegendes oder paarweise angeordnetes 3—4 μ langes, 0,5—0,7 μ breites Stäbchen (s. Fig. 1). Im hängenden Tropfen zeigt es schlängelnde Eigenbewegung. Die Bewegungsfähigkeit verdankt es zahlreichen peritrich angeordneten Geißeln (s. Fig. 2). Nach Anwendung der üblichen Färbemethoden können wir ein schmales kapselähnliches Ektoplasma erkennen. Das Stäbchen selbst ist grampositiv. In solchen Ausstrichen zeigen sich meist keine Anschwellungen im Leibe der Bazillen. Bei Behandlung mit Jod finden sich in den Stäbchen

nicht die braunen oder blauen Granuloseflecken, die (siehe unten) unter anderen äußeren Bedingungen dem Rauschbranderreger eigentümlich sind.

Für sein Aussehen und seine Lagerung in den serösen Höhlen gilt im wesentlichen dasselbe; er liegt auch hier immer einzeln, höchstens paarweise angeordnet. (Differentialdiagnostisch wichtig gegenüber dem auf den Belägen der serösen Häute in Fadenform auftretenden Bazillus des malignen Ödems.)

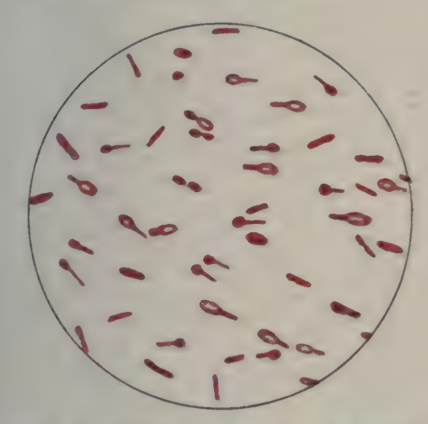


Fig. 1. Rauschbrandbazillen mit Sporen (Fuchsinfärbung).

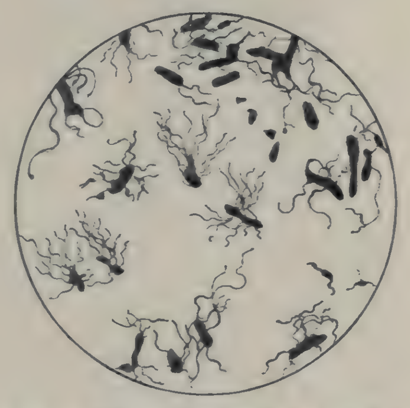


Fig. 2. Rauschbrandbazillen mit Geißeln. Geißelfärbung nach Zettnow.

Im erkrankten Muskel finden sich neben Stäbchen der geschilderten Gestalt angeschwollene Formen, Blähformen, die man treffend mit einer Spindel oder einem Weberschiffchen oder einer Zitrone verglichen hat, sogenannte Clostridienformen (s. Fig. 3). Nach Jodbehandlung nehmen viele Stäbchen eine braunrote Färbung an dank einer Substanz, die ähnlich der Stärke mit Jod reagiert. Vermutlich handelt es sich um Glykogen, das aus dem Muskelzucker stammt und als Reservestoff im Bazillenleibe aufgespeichert wird.

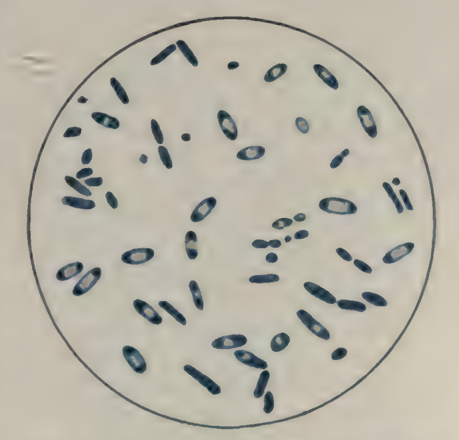


Fig. 3. Rauschbrandbazillen (Clostridienformen). Vergr. 1 : 1200.

In Kulturen finden sich diese „granulosehaltigen" Stäbchen in großen Mengen und diese Neigung zur Granulosebildung kann zur Unterscheidung von anderen Anaerobiern mit Erfolg ausgenutzt werden. Die Granulosebildung ist um so ausgesprochener, je kohlehydratreicher der Nährboden ist. Endlich finden sich in Kulturen noch Sporen. Sie sind oval, dicker als der Bazillus, sitzen nach einem Ende des Stäbchens hin und geben so dem Stäbchen Keulenform (s. Fig. 1). Im Tierkörper treten sie in der Regel erst 24—48 Stunden nach dem Tode

auf. Sporen und Blähformen finden sich in den Kulturen um so häufiger, je höher der Alkaligehalt des Nährbodens ist.

3. Kulturelles Verhalten, Resistenz, Verhalten gegen Desinfektionsmittel.

Der Rauschbranderreger ist obligat anaerob. Sein Wachstumsoptimum liegt bei 37°, bei 16—18° wächst er langsam, unter 14° wächst er nicht mehr.

Er ist im allgemeinen schwieriger zu züchten als die meisten anderen Anaeroben. Er verlangt vor allem genügenden Kohlehydratgehalt des Nährbodens und einen etwas erhöhten Gehalt an Alkali (am besten 0,125% Soda über den Neutralisationspunkt hinaus). Im übrigen gelten für seine Züchtung die für die Züchtung anderer Anaerobier allgemein gültigen Grundsätze. So läßt sich z. B. in Bouillon auch unter im übrigen aeroben Bedingungen Wachstum erzielen, wenn kleine Stücke frischer Organe in die Flüssigkeit gebracht werden. Vorzüglich wächst er auf der sogenannten Martinschen Bouillon, d. h. Bouillon mit Zusatz von Blut oder rohem Fleisch. v. Hibler fand Hirnbrei in Mischung mit Gelatine oder Agar besonders geeignet.

In Bouillonkulturen, die übrigens schlechtes Wachstum ergeben, wenn man unmittelbar vom Tierkörper die Bouillon beimpft, bildet der Rauschbranderreger beim Wachstum einen Bodensatz; im übrigen bleibt die Bouillon klar, wird höchstens leicht getrübt. Die Bouillonkulturen riechen nach ranziger Butter (Buttersäurebildung). Viel üppiger ist das Wachstum auf Blutbouillon, wo starke Gasbildung stattfindet (Aussehen schäumenden Bieres).

In Milch ist das Wachstum kümmerlich und wird erst üppiger nach Zusatz von Blut oder Gewebssaft. Unter diesen Bedingungen wird die Milch in 3—5 Tagen zur Gerinnung gebracht.

In der Tiefe hochgeschichteter Agarröhrchen, denen man zweckmäßig ein Stückchen rohes Fleisch zusetzt, erscheint die Rauschbrandkolonie in Form einer rundlichen Linse mit bröckligem, feinkörnigem Inhalt. Von dem Kern der Kolonie gehen rankenartige Ausläufer aus, die den Kern schließlich ganz umranken und verdecken können. In anderen Fällen sehen die Rauschbrandkolonien genau so wie die anderer Anaerobier, z. B. des Tetanusbazillus aus. Sie erscheinen dann als wolkige „Watteflocken" ähnliche Trübungen mit unregelmäßigen Rändern und feinen Ausläufern.

In Gelatine bilden sich rundliche Kolonien mit radiärer Randstreifung; die Gelatine wird langsam verflüssigt. In Hirnbrei nach v. Hibler (2 Teile Hirnbrei + 1 Teil Wasser) findet üppiges Wachstum unter lebhafter Schaumbildung statt. Der Hirnbrei wird nicht geschwärzt. Auf Serumagar, ebenso auf geronnenem Blutserum findet nur spärliches Wachstum statt. Letzteres wird nicht verflüssigt. In flüssigem Serum werden säuerlich-stechend riechende Gase gebildet, aber es kommt nicht zu fauligem Geruch wie bei anderen Anaerobiern.

Das Rauschbrandstäbchen ist wenig resistent, während die Rauschbrandsporen sehr widerstandsfähig sind. In getrocknetem Zustand halten sie sich Jahre und Jahrzehnte lang auskeimungsfähig. Die Widerstandsfähigkeit der Sporen gegen hohe Temperaturen und gegen chemische Desinfektionsmittel ist sehr abhängig von der Reaktion und der Art der umgebenden Flüssigkeit. In sauren Flüssigkeiten sind sie viel hinfälliger; auch fallen die Resistenzprüfungen sehr ver-

schieden aus, je nach der Art des untersuchten Materials. Infolgedessen schwanken auch die Angaben verschiedener Untersucher. Im allgemeinen dürften folgende Ergebnisse zutreffen:

In strömendem Wasserdampf von 100° gehen die Rauschbrandsporen in 5—10 Minuten zugrunde.
In Wasser von 80° gehen sie nach 1 Stunde noch nicht zugrunde.
In Wasser von 68—70° gehen sie innerhalb 12 Stunden noch nicht zugrunde.
Getrocknete Sporen gehen bei 100° innerhalb 7 Stunden noch nicht zugrunde.

Gegenüber den bekannten chemischen Desinfektionsmitteln gilt folgendes:

2%ige Karbolsäure vernichtet Rauschbrandsporen in 15—20 Stunden.
5%ige Karbolsäure vernichtet Rauschbrandsporen in 10 Stunden.
10%ige Karbolsäure vernichtet Rauschbrandsporen in 15 Minuten, wenn es sich um Kulturen handelt.
10%ige Karbolsäure vernichtet Rauschbrandsporen in 30 Minuten, wenn es sich um feuchtes Fleisch handelt.
10%ige Karbolsäure vernichtet Rauschbrandsporen in 2 Stunden, wenn es sich um getrocknetes Fleisch handelt.

Für Sublimat gelten folgende Zahlen:

Konzentration des Sublimats	Kultursporen	Sporen in Fleischsaft	Getrocknete Fleischsporen
1 : 500	† nach 10 Minuten	† nach 30 Minuten	† nach 60 Minuten
1 : 1000	† „ 15 „	† „ 60 „	† „ 2 Stunden
1 : 5000	noch lebend nach 12 Stunden	noch lebend nach 18—24 Stunden	noch lebend nach 48 Stunden

4. Verhalten zum Körper.

a) Eingangspforte. Die Rauschbrandansteckung kommt im Gegensatz zu der ihr in vielen Punkten ähnlichen Milzbrandansteckung nicht durch Fütterung zustande, sondern ist eine Wundinfektion. Insbesondere sind es Verletzungen an den Klauen, die sich die Rinder auf steinigem Boden, durch Reißen an Dornen usw. zuziehen.

b) Disposition. Gegenüber dem Rauschbrand besteht eine sehr ausgesprochene Altersdisposition des Rindes. Saugkälber bleiben vom Rauschbrand auffällig verschont, ebenso die älteren Tiere. Der Rauschbrand ist ausgesprochen eine Krankheit des jüngeren Rindes (8 Monate bis 2½ Jahre alte Tiere).

c) Krankheitsbild. Die Krankheit beginnt in der Regel plötz, lich mit hohem Fieber und ist durch akuten Verlauf ausgezeichnet. Es bilden sich zuerst meist an den Extremitäten unregelmäßig begrenzte teigige, knisternde, „rauschende" Anschwellungen unter der Haut und in der Muskulatur, die sich von den Extremitäten auch auf Brust und Bauch ausdehnen. Der Tod tritt meist 36—40 Stunden nach Beginn der Erkrankung ein. Der Verlauf ist fast stets tödlich.

d) Pathologisch-anatomischer Befund. Der Kadaver ist stark aufgetrieben, an der Infektionsstelle findet sich ein sulziges, teilweise blutiges Ödem. Die Muskeln sind dunkelbraunrot, ödematös, ihr Gewebe gelockert und zum Teil mit Gasblasen durchsetzt. In den bröckligen, morschen, schwammigen Muskeln finden sich einige einzelne, nekrotische, gelbliche Herde. Die regionären Drüsen sind geschwollen und blutig infiltriert. Hervorgehoben sei, daß Muskelveränderungen, wenn auch selten, völlig fehlen können. Die Lungen sind meist anämisch; in Leber und Nieren finden sich Stauungserscheinungen. Wenn der Kadaver länger gelegen hat finden sich in der Leber gelbe Herde von

Erbsen- bis Bohnengröße und schmieriger Beschaffenheit. Die Milz ist schwarzgrau, oft sehr weich, matsch.

f) Fundstätten und Nachweis des Erregers im Körper. Der Rauschbrandbazillus findet sich in erster Linie im lokalen Ödem, in den Muskeln der näheren Umgebung und in den serösen Höhlen. Demnächst findet er sich am häufigsten in der Galle, seltener und spärlicher in Blut, Milz, Gehirn und anderen Organen.

Während im lokalen Ödem, in Muskeln und serösen Höhlen im Rauschbrand schon mikroskopisch unzweideutig der Nachweis des Erregers gelingt, muß man zu seinem Nachweis in den inneren Organen meist die Anreicherung in künstlichen Kulturen zu Hilfe nehmen. Am geeignetsten hierfür erweist sich nach v. Hibler die Hirnbreikultur. Auch bei bereits verunreinigtem Material führt diese Anreicherung zum Ziel. Für solche Fälle empfiehlt es sich zur Ausschaltung der Saprophyten die 1—2 Tage gewachsene Kultur in einzelnen Röhrchen verschieden lange Zeit zu erhitzen, entweder 4, 5, 6 und 7 Minuten im strömenden Dampf oder ½, 1, 1½ und 2 Stunden bei 80°. Dank der Widerstandsfähigkeit seiner Sporen verträgt das der Rauschbranderreger, während viele Saprophyten zugrunde gehen. Sind unter den Mischbakterien auch sporenhaltige Saprophyten, so empfiehlt es sich, von den bewachsenen Kulturen aus anaerobe Platten anzulegen.

Weiterhin kann zur Ausschaltung der Saprophyten der Tierversuch zu Hilfe genommen werden. Wichtig für die Gewinnung der Reinkulturen ist es, zu wissen, daß Galle und Hirn verhältnismäßig lange frei von anderen Bakterien bleiben.

Eine Anreicherung spärlicher Bazillen in den inneren Organen erfolgt auch von selbst, wenn der Kadaver längere Zeit liegen bleibt; die Vermehrung der Rauschbrandbazillen kann dann so stark sein, daß es zu heftiger Gasbildung und Ausbildung von „Schaumorganen“ kommt.

Eine zuverlässige Diagnose des Rauschbrandes ist nur auf bakteriologischem Wege möglich. Sie ist aber nicht ganz leicht, weil öfters rauschbrandähnliche Bakterien vorkommen. Entscheidend ist dann vor allem der Meerschweinchenversuch und der Nachweis der charakteristischen, nur einzeln, höchstens paarweise angeordneten Rauschbrandstäbchen in den inneren Organen im Gegenstaz zu den größere Verbände auf dem Bauchfell bildenden Erregern des malignen Ödems. Differentialdiagnostisch wichtig ist auch, daß die Kulturen des Rauschbranderregers nicht faulig stinken wie die anderer Anaerobier, sondern ranzig riechen. (Über die serodiagnostische Differenzierung s. weiter unten.)

g) Ausscheidung des Erregers. Über besondere Ausscheidungswege des Rauschbranderregers ist nichts bekannt. Trotzdem ist es natürlich angezeigt, die Milch kranker Tiere nicht zu verwenden. Nach außen gelangen die Rauschbrandkeime vor allem durch das Abhäuten der Kadaver und können sich dort, dank der Widerstandsfähigkeit ihrer Sporen lange halten.

h) Tierpathogenität. Der Rauschbrand ist künstlich mit Kulturen oder Rauschbrandorganen bei verschiedenen Tierarten zu erzeugen. Rinder, Ziegen, Schafe, Meerschweinchen sind durch subkutane besser noch durch intramuskuläre Infektion leicht krank zu machen, während Kaninchen, weiße Mäuse, weiße Ratten schwer zu infizieren

sind. Die Infektion von Pferden, Schweinen, Katzen und Geflügel gelingt nur in Ausnahmefällen. Das zuverlässigste Infektionsmaterial sind Rauschbrandorgane, aber auch Blut und Hirnbreikulturen wirken recht sicher. In der Regel nur zu einer lokalen Rauschbranderkrankung führt die Infektion des Rindes unter die Haut des Ohres oder des Schwanzes; in letzterem Fall ist sie um so ungefährlicher, je weiter distal die Impfung ausgeführt wird. Abkühlung des Schwanzes vermindert den Infektionseffekt noch mehr, Erwärmung umgekehrt verstärkt ihn. Offenbar spielt hier die verschiedene Füllung der Gefäße eine Rolle. Der schwache Impferfolg bei Ohr- oder Schwanzimpfung hängt höchstwahrscheinlich damit zusammen, daß sich hier nur wenig lockeres Unterhautzellgewebe und wenig Muskulatur findet.

Die intravenöse Einspritzung führt selbst bei sonst empfänglichen Tieren in der Regel nicht zur Infektion. Das gleiche gilt für die Einspritzung in die Bauchhöhle. Nur wenn man in letzterem Falle die Ansammlung von Phagozyten verhindert, z. B. durch gleichzeitige Einspritzung von Milchsäure, gelingt es auch von der Bauchhöhle aus eine erfolgreiche Ansteckung herbeizuführen.

Das Versuchstier der Wahl für den Laboratoriumsversuch ist das Meerschweinchen. 14—16 Stunden nach einer subkutan oder intramuskulär ausgeführten Infektion wird es krank, struppig, wenig beweglich. Es bilden sich pralle Anschwellungen besonders an den abhängigen Rumpfteilen aus, die deutlich emphysematös werden und knistern. Unter allgemeinem Verfall verendet das Tier. Gelegentlich kommt es auch zu einer Abgrenzung, Vereiterung und Abheilung der Herde unter der Haut. Die Tiere gehen aber dann noch meist marantisch zugrunde. Im wesentlichen bietet also das künstlich krankgemachte Meerschweinchen das gleiche Krankheitsbild wie das spontan erkrankte Rind.

i) Giftbildung. Grassberger und Schattenfroh wiesen 1912 in Rauschbrandkulturen ein Gift nach. Seine Gewinnung gelang am sichersten und ausgiebigsten in Zuckerbouillon, der man sterile Fleischstücke zusetzte und mit flüssigem Paraffin überschichtete. Nach Aufhören der Gärung wird die Kultur unter wiederholtem Zusatz von Schlemmkreide durch Papierfilter geschüttet. Die sonst zur Darstellung der Bakteriengifte übliche Klärung durch bakteriendichte Filter führt zu sehr starken Giftverlusten.

Für das Gift sind die verschiedensten Tierarten (Rinder, Schafe, Meerschweinchen, Kaninchen, Affen, Hunde, Mäuse, Hühner, Tauben) empfindlich, Kaltblüter sind unempfindlich. Meerschweinchen erkranken wenige Stunden nach einer subkutanen Einspritzung an prallen Schwellungen und Hämorrhagien in der Haut. Der Tod erfolgt an Lungenödem; in den serösen Höhlen finden sich blutige Exsudate. Nach großen Dosen tritt der Tod bereits innerhalb 6—7 Stunden ein. Untertödliche Dosen des Giftes erzeugen Schwellungen und Nekrosen. Ebenso empfindlich sind Kaninchen; nach intravenöser Einspritzung erkranken sie schon nach kurzem Inkubationsstadium — das aber auch immer bei den größten Dosen mindestens 1 Stunde beträgt — an plötzlich einsetzenden Lähmungen und gehen an Krämpfen zugrunde. Bei der Sektion finden sich Ödeme und Hämorrhagien im Zentralnervensystem.

Das Gift ist ein echtes Toxin: Es ist nicht dialysierbar, schwächt sich beim Stehen allmählich ab, wird durch 1stündiges Erwärmen auf 50° vernichtet, ist gegen Kaliumpermanganat und andere Oxydationsmittel sehr empfindlich, vor allem vermag es Bildung spezifischer Antitoxine auszulösen. Es ist aber sehr fraglich, ja unwahrscheinlich, ob diesem Gifte für die Pathogenese des Rauschbrands eine wesentliche Bedeutung zukommt, da (vgl. weiter unten) sehr wirksames Antitoxin ohne jeden Einfluß auf die Rauschbrandinfektion ist.

k) Immunität und Immunisierung, Serodiagnostik. Untersuchungen über Rauschbrandimmunität verdanken wir, wie eingangs erwähnt, vor allem französischen Untersuchern. Wirt-

schaftliche Interessen machen den Besitz einer wirksamen Schutzimpfung sehr erwünscht. Vielfach sind daher auch die Anstrengungen zu einer solchen zu kommen. Die Entwicklung der Immunitätsfrage ist gerade beim Rauschbrand sehr lehrreich. Das Überstehen des Rauschbrandes hinterläßt zweifellos Immunität; es gelingt im willkürlichen Versuch Rinder und andere Tiere gegen Rauschbrand zu immunisieren. So bleibt im Grunde nur das rein technische Problem übrig, diese Immunisierung für die Praxis genügend wirksam und zugleich unschädlich zu gestalten. Die Verwirklichung dieser beiden vereinigten Forderungen ist indes bisher noch nicht zuverlässig geglückt.

Die oben gemachten Mitteilungen über die Tierpathogenität des Rauschbranderregers enthielten u. a., daß Einspritzung des Erregers in die Blutbahn selbst für empfindliche Tiere unschädlich ist. Diese Beobachtung legt den Versuch einer Immunisierung auf diesem Wege nahe. So finden wir denn unter den gegen den Rauschbrand empfohlenen

A. Aktiven Immunisierungen:

I. Eine Schutzimpfung mit vollvirulentem Virus. Als Impfstoff dient frischer oder getrockneter Rauschbrandfleischsaft. Dieses vollvirulente Virus kann verabfolgt werden:

α) Intravenös oder intratracheal. Der Einspritzung selbst großer Dosen folgt wohl etwas Fieber, aber bei glattem Verlauf keine Krankheit. Die Einspritzung erzeugt beträchtliche Immunität. Die Methode birgt aber eine Gefahr: Die in lockeres Unterhautbindegewebe gelangenden Rauschbrandbazillen können unter besonders begünstigenden Bedingungen, z. B. durch Kontusionen, sich vermehren und zu Rauschbrandkrankheit und Tod führen. Für praktische Massenimpfungen ist diese Schutzimpfung daher nicht anwendbar.

β) Subkutane Einspritzung untertödlicher Dosen ist im Prinzip auch möglich; die unbedingt notwendige sehr sorgfältige Dosierung ist aber weder bei Verwendung von Kulturen noch bei Fleischsaft möglich, da die Zahl der Erreger hier sehr wechselt. Die richtige Erregerzahl ist aber bei dieser Methode der springende Punkt des Verfahrens.

γ) Die Gefahr der subkutan ausgeführten Impfung läßt sich vermindern durch die von Thomas zuerst empfohlene Schweifimpfung. Den Ausgangspunkt bildet die Erfahrung, daß im straffen Unterhautgewebe des Schweifes der Rauschbrandbazillus nur lokal bleibende Veränderungen erzeugt (s. S. 861). Diese „Vaccination par le fil virulent" wird in der Weise ausgeführt, daß ein mit Rauschbrandfleischsaft getränkter Baumwollfaden — in Holland benutzt man Wattebäuschen — mit einer Harpune unter die Haut des Schweifes eingeführt wird. Die Gefahr einer tödlichen Rauschbranderkrankung wird aber nicht ganz vermieden. Die Verluste gehen allerdings nicht über 1% der Geimpften in der Regel hinaus.

Die bei allen diesen Methoden beobachteten Tierversuche legen es nahe, eine

II. Schutzimpfung mit abgeschwächtem Virus zu versuchen. Die erste Übertragung dieses von Pasteur gegen die Hühnercholera und den Milzbrand zuerst planmäßig angewandten Prinzipes auf den Rauschbrand fand

α) in der Doppelimpfung mit durch Hitze abgeschwächtem Virus nach den Angaben der Lyoner Schule Verwirklichung. Als Impfstoff für die Ertsimpfung dient getrockneter Rauschbrandfleischsaft der in angefeuchtetem Zustand 6 Stunden auf 100—104° im Ölbad erhitzt wurde („Premier vaccin"). Der „Deuxième vaccin" wird in entsprechender Weise 6 Stunden nur auf 85—90° erwärmt. Der Vorsicht halber wird auch hier das Prinzip der Schweifimpfung beibehalten; die Erstimpfung wird drei Handbreiten, die Zweitimpfung 10—14 Tage später zwei Handbreiten oberhalb des distalen Schweifendes vorgenommen. Auch diese Schutzimpfung ist wirksam, aber auch sie erzeugt noch Impfverluste. Vermutlich bewirkt das Erhitzen gar keine Abschwächung des Virus; wenigstens sind die aus dem Impfstoff herausgezüchteten Keime wieder vollvirulent. Außerdem ist das Verfahren wegen der Doppelimpfung und Schweifimpfung umständlich. Die Methode ist daher durch deutsche Untersucher abgeändert worden zu einer

β) einmaligen Schutzimpfung mit einem durch 5—6stündigen Erwärmen in kochendem Wasser auf mittlere Virulenz gebrachten Impfstoff. Die Schutzimpfung wird außerdem an der Schulter ausgeführt. Der Vorwurf nicht genügender Ungefährlichkeit trifft indes auch für dieses Verfahren zu.

δ) Impfung mit Hitze abgeschwächter Reinkulturen (statt Fleischsaft oder Fleischpulver) sollte die Ungenauigkeiten der Dosierung und damit jede Gefährlichkeit vermeiden, aber auch diese Hoffnungen haben sich mit den durch 2stündiges Erwärmen auf 75—78° hergestellten Kulturimpfstoffen (Leclainche) nicht erfüllt. Durch die neuerdings empfohlenen

ε) Sporenimpfstoffe Foths, die durch Alkoholfällung von Rauschbrandkulturen (Züchtung auf Peptonleberbouillon) mit Zusatz von Fleischstücken hergestellt werden, ist vielleicht ein Fortschritt angebahnt. Sie sollen gut auswertbar sein und selbst beim Meerschweinchen Immunität erzeugen können.

III. Toxinimmunisierungen versuchten mit dem von ihnen (s. S. 861) gewonnenen Gifte Grassberger und Schattenfroh. Wenn auch Rinder und andere Tierarten mit diesem Gifte zu immunisieren waren, so ist doch die praktische Verwertung dieser Giftimmunisierung ohne Aussicht auf Erfolg. Denn wie einwandfrei festgestellt wurde, bedeutet in diesem Falle die Giftimmunität nicht auch Immunität gegen das lebende Virus.

B. Passive Immunisierungen

erzielte als erster Kitt mit Serum künstlich immunisierter Rinder, Ziegen, Schafe und Pferde. Das Serum wird durch subkutane und intravenöse Behandlung dieser Tiere mit Kulturen oder Rauschbrandfleischsaft in ähnlicher Weise wie andere Immunsera hergestellt. Im Laboratoriumsversuch vermag das Serum Schafe, selbst Meerschweinchen gegen tödliche Infektionen zu schützen. Für die praktische Schutzimpfung des Rindes erzeugt es einen zu kurz dauernden Schutz.

Die Höchster Farbwerke bringen ein Immunserum in den Handel, das bei Rauschbrand heilend wirken soll, solange nur lokales Ödem besteht. In willkürlichem Versuch konnte Kitt in der Tat zeigen, daß eine Heilung des Rauschbrandes mit Immunserum, wenn auch innerhalb sehr enger Grenzen, möglich ist.

Mit ihrem Gift konnten Graßberger und Schattenfroh auch sehr wirksames Antitoxin erzeugen. Eine praktische Bedeutung kommt aber diesem antitoxischen Serum nicht zu, weil das Toxin (vgl. S. 861) für die Pathogenese des Rauschbrandes nicht in Frage kommt.

Es lag daher nahe, die Vorteile der passiven Immunisierung (rasch wirksame und ungefährliche Immunisierungsmethode) mit den Vorteilen der aktiven Immunisierung (lange Dauer des Schutzes) zu vereinigen in einer

C. Kombinierten aktiven und passiven Immunisierung.

Dieselbe ist sowohl in Form einer Melangeimpfung (Mischung von Virus und Serum) als in Form einer Einspritzung von Serum mit nachfolgender Viruseinspritzung verwirklicht worden. Es scheint, daß der Kombination von aktiver und passiver Immunisierung insbesondere in Form der Melangeimpfung noch eine Zukunft bevorsteht.

Wirksame Immunsera können auch diagnostisch zur Erkennung rauschbrandverdächtiger Kulturen verwandt werden. Als Versuchstier dient hierbei das Meerschweinchen. Auch Erzeugung agglutinierender und präzipitierender Antikörper ist möglich; über ihre praktische Verwertung zu diagnostischen Zwecken liegen indes noch keine größeren Erfahrungen vor.

5. Epidemiologie.

Rauschbrand ist noch nie beim Menschen beobachtet worden. Der Rauschbrand ist vor allem eine Krankheit des Rindes, und zwar (vgl. S. 959) besonders der jungen Rinder. Er ist eine ausgesprochene Sommerkrankheit; denn die Erkrankungen fallen in die Monate Juni bis September. Er ist ferner eine ausgesprochene Weidekrankheit, und zwar tritt er in besonderen Distrikten vorzugsweise auf. Feuchte Weiden mit Sumpf und Wassernähe sind bevorzugt. Die Ansteckung erfolgt von Wunden aus durch Sporen, die anscheinend weitverbreitet in den

oberflächlichen Erdschichten vorkommen. Vom Magen aus ist das Rauschbrandvirus unwirksam. Die Verluste an Rauschbrand sind in manchen Gegenden (Schweiz, Bayern) nicht gering; es kommen aber nicht so große Epizootien wie beim Milzbrand vor. Beim Schaf ist der Rauschbrand sehr selten, noch seltener beim Schwein.

6. Prophylaxe.

Die wichtigste Aufgabe der hygienischen Prophylaxe ist unschädliche Kadaverbeseitigung; denn durch die Kadaver, besonders durch ihre Abhäutung, gelangen die Rauschbrandbazillen auf den Erdboden, bilden ihre widerstandsfähigen Sporen, deren Anhäufung seuchenhaftes Auftreten veranlaßt. Die Kadaver sind daher unabgehäutet so tief einzugraben (2—3 m), daß Auskeimen von Sporen ausgeschlossen ist. Machen wirtschaftliche Gründe Verwertung der Haut notwendig, so eignet sich zur Desinfektion der Häute das auch für den Milzbrand erprobte Einlegen in die sogenannte „Pickelflüssigkeit": In großen Holzbottichen, enthaltend eine Mischung von 9 l Salzsäure (spez. Gew.-Proz. 1,126 = 25% Salzsäure des Handels) und 12 kg Kochsalz in 100 l Wasser, läßt man die Haut 24 Stunden unter der Flüssigkeit und vollständig von ihr bedeckt, liegen.

Auch im übrigen empfehlen sich für die hygienische Bekämpfung des Rauschbrandes die gegen Milzbrand anzuwendenden Verfahren (s. diesen). Für den Menschen hat der Rauschbrand als ausschließliche Viehkrankheit nicht die Bedeutung des Milzbrandes.

In Gegenden, in denen der Rauschbrand enzootisch herrscht, ist aus wirtschaftlichen Gründe das Bedürfnis nach einer wirksamen Schutzimpfung sehr lebhaft. Die Mängel der bisherigen Verfahren sind oben ausführlich erörtert; eine gewisse Impfkrankheit scheint, wenn anders Immunität erzeugt werden soll, notwendig zu sein. Hierin liegt aber zugleich die Gefährlichkeit der bisher vorgeschlagenen Verfahren begründet.

Grundsätzlich wichtig ist die Feststellung, daß Saugkälber nicht zu immunisieren sind. Die Schutzimpfung älterer Rinder ist in der Regel nicht nötig, da sie von selbst immun sind. (Überstehen larvierter Infektionen?) Es handelt sich also praktisch um die Schutzimpfung von Jungrindern im Alter von 8 Monaten bis 2½ Jahren.

Trotz aller Schwächen hat sich die Rauschbrandschutzimpfung im ganzen als nützlich erwiesen. Aus manchen Gegenden werden z. B. Rauschbrandverluste in geimpften Herden auf 1—3‰, in ungeimpften auf 5—24‰ berichtet. Die Statistik ist hier allerdings besonders schwer, da der Rauschbrand in seinem Seuchencharakter sehr wechselt, sein Vorkommen überdies in der Hauptsache entlegene Hochalpenweiden betrifft, wo zuverlässige Beobachtungen schwer zu ermöglichen sind.

Wie bereits erwähnt, ist ein praktisch wichtiger Fortschritt in der Rauschbrandschutzimpfung noch zu erhoffen mit Hilfe der vereinigten aktiven und passiven Schutzimpfung.

Von den Höchster Farbwerken wird daher zurzeit empfohlen:

a) Zur Schutzimpfung unverdächtiger Tiere eine Rauschbrand-Sero-Vakzine in Form einer Doppelimpfung mit 10 Tage Zwischenraum anzuwenden. Die Impfung erfolgt hinter der Schulter; der Schutz tritt fast unmittelbar ein und genügt für eine Weideperiode. Beim nächsten Weidegang ist die Schutzimpfung zu wiederholen. Es handelt sich um eine Melangeimpfung; der Impfstoff der Zweitimpfung unterscheidet sich von dem der Erstimpfung durch eine stärkere Kultur.

b) Zur Notimpfung, d. h. wenn bereits Rauschbrandfälle vorgekommen sind oder die Tiere auf verdächtigen Weiden sich befinden, eine reine Serumimmunisierung (5 ccm) anzuwenden und mit einer Nachimpfung des oben genannten II. Vakzins den Schutz zu verstärken und zu verlängern.

Impfverluste sollen bei diesem Verfahren so gut wie ausgeschlossen sein. Der Impfstoff hat überhaupt keinen sichtbaren Erfolg, dem zweiten Vakzin folgt höchstens ein walnußgroßes Infiltrat. Sollte es doch einmal zu einem fortschreitenden Impfödem kommen, so vermag sofortige Anwendung von Rauschbrandserum jede Gefahr zu unterdrücken.

7. Gesetzliche Bestimmungen.

Das am 1. Mai 1912 in Kraft getretene Reichsviehseuchengesetz vom 26. Juni 1909 sieht auch eine gesetzlich geregelte Bekämpfung des Rauschbrandes vor, bestehend in Anzeigepflicht, amtlicher Ermittelung des Seuchenausbruches und Ergreifung von Schutzmaßnahmen nach festgestelltem Seuchenausbruch.

Anzeigepflichtig sind Viehbesitzer, Viehaufseher, Tierärzte und Fleischbeschauer, wenn sie Kenntnis von einem Rauschbrandfall oder rauschbrandverdächtigen Fall erhalten. Die Feststellung des Seuchenausbruches erfolgt durch einen beamteten Tierarzt, der die Polizeibehörde zur Anordnung wirksamer Schutzmaßnahmen zu veranlassen hat. Diese bestehen in Absonderung und Bewachung der erkrankten und verdächtigen Tiere, Wartung durch besondere Wärter, Versorgung mit besonderen Futter- und Tränkegeräten; weiterhin in Aufklärung der Besitzer über die Seuchengefahr, Verbot der Abschlachtung kranker Tiere, Beseitigung ihrer Milch, Verbot der Kadaveröffnung, insbesondere der Abhäutung gefallener Tiere. Nur in besonderen Fällen ist beides gestattet, aber nur im Beisein eines Tierarztes und mit polizeilicher Erlaubnis. Im allgemeinen sind die Kadaver an Ort und Stelle einzugraben. Ferner kann angeordnet werden, daß aus dem befallenen Gehöft, Weide oder Feldmark kein Vieh ausgeführt werden darf.

Die Seuche gilt als erloschen, wenn alle erkrankten Tiere gefallen sind und 2 Wochen nach der Beseitigung des letzten erkrankten Tieres keine Neuerkrankung mehr vorkam. Der betreffende Viehbesitzer wird für jedes gefallene Tier mit vier Fünftel des gemeinen Wertes entschädigt, wenn eindeutig Rauschbrand festgestellt ist. Die Entschädigung unterbleibt, wenn die Anzeige des ausgebrochenen Rauschbrandes mit Absicht oder aus Fahrlässigkeit unterlassen oder mehr als 24 Stunden nach Kenntnis des ersten Falles verzögert war.

Zur Herstellung von Rauschbrandimpfstoffen bedarf es einer Erlaubnis der Landesregierungen.

Literatur.

von Hibler, E., Rauschbrand. Handb. d. pathog. Mikroorganismen von Kolle und Wassermann 1912, Bd. IV.

Arloing, Cornevin und Thomas, Le charbon symptomatique du boeuf, 2. éd. Paris 1887.

Bollinger, O., Zur Kenntnis des sogenannten „Geräusches" einer angeblichen Milzbrandform. Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin 1875, Bd. I.

Feser, J., Studien über den sogenannten Rauschbrand des Rindes. Zeitschr. f. prakt. Veterinärwissensch. Bern 1876.

Foth, Die Diagnose des Rauschbrandes. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasit. Krankh. und Hyg. der Haustiere 1909, Bd. VI, H. 34.

Günther, C., Einführung in das Studium der Bakteriologie mit besonderer Berücksichtigung der mikroskop. Technik. 6. Aufl., Leipzig 1906.

v. Hibler, Untersuchungen über die pathogenen Anaeroben, über die anatomischen und histologischen Veränderungen bei den durch sie bedingten Infektionserkrankungen des Menschen sowie der Tiere und über einige nichtpathogene Anaerobenarten. Jena 1908.

Kitt, Über Rauschbrandschutzimpfung mit Reinkulturen. Sitzungsber. der Gesellsch. f. Morph. u. Phys., Bd. IX. München 1893.

Ders., Immunität und Schutzimpfungen bei Rauschbrand des Rindes. Handb. d. pathog. Mikroorganismen von Kolle und Wassermann 1912, Bd. IV.

Ders., Neue Rauschbrandimpfstoffe. Zeitschr. f. Inf. d. Haustiere 1911, Bd. X.

Graßberger und Schattenfroh, Über das Rauschbrandgift. Leipzig u. Wien 1904, Fr. Deuticke. — Handb. d. Immunitätsforschung von Kraus und Levaditi. Jena 1908.

Gasbrand.

Von

Professor Dr. **R. Pfeiffer,**
Breslau.

Die Erkrankung, die wir Gasbrand, auch Gasphlegmone nennen, ist eine Wundinfektionskrankheit, die sich fast ausschließlich an schwere Verletzungen des Körpers mit Zerreißung der Haut, Zermalmung der Muskulatur und Zerschmetterung der Knochen anschließt. Besonders häufig sind Fälle von Gasbrand während des Krieges beobachtet worden nach Verwundungen mit Sprengstücken von Handgranaten, Brisanzgeschossen und Minen.

Die **klinischen Erscheinungen** beginnen meist schon innerhalb des ersten oder zweiten Tages. Man merkt zunächst eine Schwellung der Weichteile, die von der Verletzung aus sich rasch ausbreitet; die Haut weist eine blaugraue Verfärbung auf, wobei die Oberhaut in Blasen abgehoben sein kann, aus der Wunde entleert sich dünnflüssiges, oft blutig seröses Sekret mit stinkenden Gasen. Auch in der Umgebung der Wunde läßt sich durch Palpation und Perkussion Gasentwicklung nachweisen. Die krankhaft veränderten Partien erscheinen kalt und gefühllos. Das Allgemeinbefinden ist meist schwer ergriffen. Es besteht unregelmäßiges Fieber, der Puls ist frequent, klein, das Bewußtsein benommen, oft aber auch anscheinend, frei bei auffälliger Euphorie. Die Prognose der schweren rasch fortschreitenden Fälle ist im ganzen ungünstig. In solchen Fällen kann der Tod schon nach Stunden eintreten. Ein Teil der Gasbrandfälle ist der Therapie, die in dreisten Inzisionen, unter Umständen auch Absetzung der erkrankten Extremitäten bestehen soll, zugänglich. Relativ gute Erfolge ergab auch die Stauungsbehandlung nach Bier.

Bei der **Sektion** findet man das Unterhautzellgewebe der erkrankten Körperteile mit blutigen Ödem gefüllt, in dem oft Gasblasen enthalten sind. Der Hauptsitz der Erkrankung ist jedoch unzweifelhaft die Muskulatur, die auch regelmäßig sehr tiefgehende Veränderungen zeigt. In der Nähe der Wunden sind die Muskeln blutig durchtränkt, verbreiten einen charakteristischen höchst unangenehmen, faulig ranzigen Geruch und zeigen eine eigentümliche zundrige Erweichung, wobei auch die mikroskopische Muskelstruktur fast ganz verloren gehen kann. In der weiteren Umgebung der Wunde sehen die Muskeln oft wie angekocht aus und sind von Gasblasen durchsetzt. Die inneren Organe weisen bei rasch nach dem Tode sezierten Leichen meist keine Veränderungen auf. Haben die Leichen besonders

bei Sommertemperatur gelegen, sieht man sehr oft besonders die Leber, aber auch andere Organe, von zahlreichen Gasblasen durchsetzt, wodurch das typische Bild der sogenannten Schaumorgane entsteht. Es handelt sich hier sicherlich um ein postmortales Phänomen, um nach dem Tode entstandene Wucherung der während der Agone im Körper verschleppten Erreger.

Die **Ätiologie des Gasbrandes** ist nicht einheitlich. Es handelt sich wohl stets um das Eindringen von in der Außenwelt besonders in den oberflächlichen Erdschichten weit verbreiteten Anaeroben, die sich in den durch das Trauma schwer geschädigten und dadurch zu einem Locus minoris resistenziae umgewandelten Geweben ansiedeln und eine rasch fortschreitende Fäulnis vor allem in den absterbenden Muskelpartien hervorrufen. Beteiligt bei diesem Vorgange ist der Bazillus emphysematosis von E. Fränkel, ferner finden sich streng anaerobe Bazillen, welche dem Typus des malignen Ödems entsprechen und andere gleichfalls streng anaerobe, die sich durch das Aussehen der Agarkolonien, durch die Entwicklung stinkender Gase in ihren Reinkulturen und durch sehr geringe Tierpathogenität unterscheiden. Die hierher gehörigen Spezies sind alle von zahlreichen peritrichen Geißeln umgeben und bilden in den brandigen Geweben, aber auch in Reinkulturen mit großer Regelmäßigkeit Sporen, die bei den Typus oedematis maligni meist mittelständig, bei den anderen Arten vorwiegend endständig liegen und dann den Bazillusleib uhrzeigerförmig oder trommelstockartig auftreiben.

Am besten studiert unter den hier in Betracht kommenden Bakterienarten ist der E. Fränkelsche Bazillus. Derselbe ist groß und plump, stark grampositiv, völlig unbeweglich, ohne Cilien. Seine Kolonien in Agar sind meist linsenförmig und kompakt, seltener besitzen sie um das kompakte Zentrum herum schnörkelartige Ausläufer. In zuckerhaltigen Substraten erzeugen sie massenhaft Gas. In der Regel sind die künstlichen Kulturen des Fränkelschen Bazillus sporenfrei, doch ist es E. Fränkel gelungen, auf bestimmten Nährböden Sporenbildung hervorzurufen. Sie sind pathogen für Meerschweinchen, bei denen sie Krankheitserscheinungen hervorrufen, die mit oben beschriebenem Gasbrand eine große Ähnlichkeit besitzen.

Der Fränkelsche Bazillus wird in manchen Gasbrandfällen so überwiegend und in so großer Zahl gefunden, daß an seiner ausschließlichen ätiologischen Bedeutung kein Zweifel sein kann. Es gibt andererseits auch sichere Gasbrandfälle, bei denen der Fränkelsche Bazillus vermißt wird und bei denen die anderen oben erwähnten anaeroben Typen als Erreger auftreten. Recht häufig finden sich Mischinfektionen des Bazillus Fränkel mit den anderen anaeroben Bakterienarten, wobei in den verschiedenen erkrankten Muskelpartien desselben Gasbrandfalles bald diese, bald jene Spezies überwiegt. Besonders schwer verlaufen diejenigen Fälle, bei welchen als Erreger der Typus des malignen Ödems in Betracht kommt. Die genauere Erforschung der bei Gasbrand vorkommenden Anaeroben steht noch aus. Nur so viel ist jetzt schon, besonders durch die Anwendung der serodiagnostischen Methoden speziell der Agglutination sicher festgestellt, daß die verschiedenen bei Gasbrand nachgewiesenen Anaerobentypen wieder jeder für sich durch ihr agglutinatorisches Verhalten in eine sehr große Anzahl von differenten Spezies zerlegt werden können.

Es gilt dies nicht allein für den Bazillus Welsh-Fränkel, sondern auch für die Gruppe der tierpathogenen Anaeroben, welche die Charaktere des malignen Ödems tragen, und auch für die große Gruppe der anaeroben Fäulniserreger, gleichgültig, ob sie in ihrem kulturellen und morphologischen Verhalten dem malignen Ödem sich annähern (Para-Ödembazillen) oder aber zu den von R. Pfeiffer und Bessau beschriebenen Uhrzeigerbazillen gehören, die wahrscheinlich mit dem Bazillus putrifikus Bienstock Beziehungen aufweisen.

Für die **Prophylaxe** des Gasbrandes ist es wichtig zu wissen, daß Wunden, welche durch grobe Gewalt entstehen, besonders unter den Verhältnissen des Krieges sehr frühzeitig nach der Verwundung sich in überraschend hohem Prozentsatz als anaerob infizirt erweisen. Sehr oft wird diese Infektion von dem Organismus überwunden; zum progredienten Gasbrand kommt es glücklicherweise nur unter besonders ungünstigen Bedingungen, welche wesentlich auf die mehr oder minder erhebliche Schädigung ausgebreiteter Muskelpartien durch das Trauma zu beziehen sind.

In die Wunde gelangen die Anaeroben aus der Erde, die ihre Sporen enthält, indem Erdpartikelchen entweder direkt durch die Geschosse mitgerissen werden, oder an Kleidungsfetzen haften, welche das Geschoß durchschlägt und vor sich her in die Tiefe der Wunde treibt.

Die Aussichten einer **Serumprophylaxe** oder **Serumtherapie**, welche dem Wundtetanus so Ausgezeichnetes leisten (s. S. 847 ff.), sind bei dem Gasbrand leider recht gering. Es müßten, da beim Gasbrand im Gegensatz zum Tetanus die schrankenlose Vermehrung der Erreger in den Körpergeweben zu bekämpfen ist, antiinfektiöse Sera Verwendung finden. Diese Sera müßten entsprechend der so außerordentlich großen Zahl differenter bei menschlichem Gasbrand beteiligter Anaerobenarten außerordentlich polyvalent sein. Es ist aber die Frage, ob der Tierkörper imstande ist, spezifische Schutzstoffe bei der gleichzeitigen Immunisierung mit vielleicht hunderten verschiedener Stämme in wirksamer Konzentration zu liefern, auch wird ein therapeutischer Effekt in den schwer geschädigten absterbenden Geweben, welche die Domäne des Gasbrandes bilden, kaum zu erwarten sein.

Die Bazillen des malignen Ödems produzieren nach neueren Untersuchungen ein sehr wirksames echtes Ektotoxin, gegen welches sich spezifische Antitoxine erzeugen lassen, welche nach dem Gesetz der Multipla das betreffende Toxin entgiften. Es scheint, besonders nach Angaben von A. v. Wassermann, daß die agglutinatorisch verschiedenen Ödemstämme ein identisches Toxin sezernieren, was, wenn es sich bestätigen sollte, für die Serumtherapie derjenigen Gasbrandfälle, bei welchen das maligne Ödem eine Rolle spielt, bedeutungsvoll sein würde. Ob die Verwertung derartiger antitoxischer Sera in der Praxis die darauf gesetzten Hoffnungen rechtfertigt, muß abgewartet werden.

Literatur.

Aschoff, Zur Frage der Ätiologie und Prophylaxe der Gasödeme. Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 16 u. 17.

Conradi u. Bieling, Zur Ätiologie und Pathogenese des Gasbrandes. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 4, 5, 28, 29, 44 u. 45.

Fränkel, Eugen, Anaerobe Wundinfektionen. Ergebnisse der Hygiene, Bakteriologie, Immunitätsforschung und experimentellen Therapie von Wolfgang Weichardt, Bd. II, 1917.

Fränkel, Eugen, Über malignes Ödem. Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 46.
Fürth, Beiträge zur Kenntnis der Gasbranderreger. Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1169.
Ghon, Über Infektionen mit anaeroben Mikroorganismen im Kriege. Wiener klin. Wochenschr. 1916, Nr. 16.
v. Hibler, Zur Kenntnis der anaeroben Spaltpilze und deren Differentialdiagnose. Bericht des naturwissenschaftlich-medizinischen Vereins in Innsbruck, Jahrgang XXXII, 1908/09.
Ders., Zur Kenntnis der pathogenen Anaeroben. Zentralbl. f. Bakt., Abt. I. Orig., Bd. LXVIII, H. 3/4.
Klose, Über Toxin und Antitoxinversuche mit dem Fränkelschen Gasbrandbazillus. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 20.
Pfeiffer, R. u. Bessau, Über bakteriologische Befunde bei den Gasphlegmonen Kriegsverletzter. Deutsche med. Wochenschr. 1917, Nr. 39—41.
v. Wassermann, A., Experimentell-therapeutische Studien aus der Gruppe der Gasbranderrger. Med. Klinik 1916, Nr. 17.
Werner, G., Die Agglutination bei Gasphlegmonebazillen. Archiv f. Hygiene, Bd. LIII, S. 128.

Botulismus.

Von

weil. Professor Dr. **Paul H. Römer,**
Halle a. S.

Mit 1 Figur im Text.

1. Geschichtliches.

Unter dem Namen Botulismus, Allantiasis oder auch Wurstvergiftung wurden eine Reihe von Vergiftungen zusammengefaßt, die in der ersten Hälfte und um die Mitte des 19. Jahrhunderts in Süddeutschland zur Beobachtung gekommen und unzweifelhaft durch den Genuß von Würsten, insbesondere Blut- und Leberwürsten entstanden waren. Der heute ziemlich allgemein eingebürgerte Name „Wurstvergiftung" für das zu besprechende und — wie wir nachher sehen werden — ätiologisch einheitliche Krankheitsbild ist insofern nicht glücklich, als nicht nur Wurstgenuß die Ursache der Erkrankung zu sein braucht, sondern vielfach auch Schinken, Fleischkonserven der verschiedensten Art und andere Fleischspeisen die Erkrankung auslösen können. Ja, Botulismus kann auch ohne jeden Fleischgenuß entstehen durch Verzehren von geräucherten oder gesalzenen Fischen, von Krebsen und Weichtieren. Selbst Vegetabilien können die Erkrankung auslösen. Berühmt geworden in dieser Hinsicht ist die Darmstädter Botulismusepidemie vom Jahre 1904, die unzweifelhaft durch eine Bohnenkonserve verursacht war.

Ätiologisch geklärt und wie man sagen muß, nahezu restlos geklärt wurde der Botulismus durch van Ermengem, der bei einer Schinkenvergiftung in Ellezelles bei Gent im Jahre 1895, bei der 50 Personen erkrankten und drei starben, neben einigen harmlosen Bakterien aus dem Corpus delicti einen anaeroben Bazillus isolierte, den er als Erreger ansah und dementsprechend als Bacillus botulinus bezeichnete. Der genossene Schinken war nicht eigentlich verdorben gewesen, hatte aber einen Buttersäure ähnlichen Geruch gehabt. van Ermengem stellte fest, daß offenbar nicht alle Teile des Schinkens giftig gewesen waren, da einige Personen ohne Schaden davon genossen hatten. Die Giftigkeit dieses Schinkens wurde in Experimenten an verschiedenen Versuchstieren festgestellt. Der Bacillus botulinus erwies sich überimpfbar auf neue Schinken und die so infizierten Schinken erzeugten bei Tieren wiederum die typische Vergiftung. Besonders aufklärend wirkte unter den Feststellungen des genannten verdienten Untersuchers einmal die Tatsache, daß auch das durch Filtration durch ein bakteriendichtes Filter gewonnene Filtrat aus dem Schinken giftig war, sowie ferner, daß der vermeintliche Erreger selbst auch in großen Mengen empfindlichen Versuchstieren eingeführt völlig unschädlich war. Es handelte sich also um einen reinen Saprophyten, der an sich für Mensch und Tier harmlos ist, in ihnen nicht zu vegetieren, geschweige denn sich zu vermehren vermag, der aber durch Bildung eines heftig wirkenden Giftes ausgezeichnet ist. Der Bacillus botulinus ist ein toxigener Saprophyt. Nähere Untersuchungen ergaben dann, daß dieses Gift den schon bekannten Bakteriengiften wie Tetanusgift und Diphtheriegift durchaus vergleichbar ist.

Angemerkt sei an dieser Stelle, daß durchaus nicht alle auf Fleischgenuß zurückzuführenden „Fleischvergiftungen" Botulismusfälle sind; unter den sogenannten Fleischvergiftungen bildet der Botulismus sogar glücklicherweise einen geringen Bruchteil. Über die Differentialdiagnose des Botulismus von anderen Fleischvergiftungen siehe weiter unten.

2. Morphologie des Erregers.

Die Form des Bacillus botulinus ist, wenn auch gewisse Differenzen unter den bisher isolierten Stämmen bestehen, recht einheitlich. Es handelt sich um ein gerades Stäbchen mit abgerundeten Ecken von 4—6 μ Länge und 0,9—1,2 μ Breite, also um ein großes schlankes Stäbchen (s. Fig. 1). Es ist dank vier bis acht feinen peritrich angeordneten Geißeln schwach beweglich. Mitunter liegen die Bazillen zu zweien, gelegentlich auch in kurzen Fäden hintereinander. In Agar und Gelatinekulturen zeigt der Bazillus manchmal Neigung zur Bildung von Clostridium oder Spindelformen. Wie alle anaeroben pathogenen Bakterien ist auch der Bacillus botulinus ein Sporenbildner. Die Sporen sitzen endständig und haben oval-eiförmige Gestalt. Die Sporenbildung ist am reichlichsten in stark alkalischer Gelatine mit reichlichem (20 %) Traubenzuckergehalt. Die Sporen sind mit den üblichen Sporenfärbungsmethoden leicht darstellbar. Im übrigen ist das Stäbchen mit den gewöhnlichen Anilinfarben leicht färbbar; nach Gram behält es, vorsichtige Alkoholbehandlung vorausgesetzt, die Rotviolettfärbung bei.

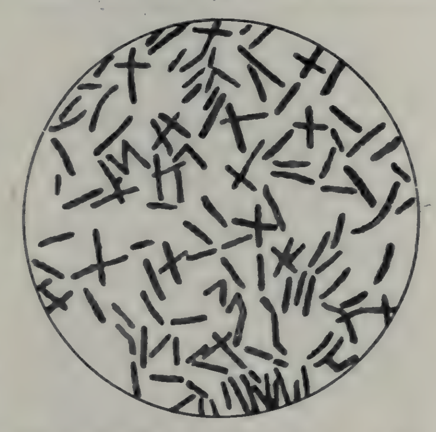


Fig. 1. Bacillus botulinus nach van Ermenghem.

3. Verhalten in künstlichen Nährböden, Biologie und Widerstandsfähigkeit.

Der Bacillus botulinus ist ein strenger Anaerobier; natürlich gelingt aber seine Züchtung ebenso wie die anderer Anaerobier auch unter aeroben Bedingungen, wenn dem Nährboden gleichzeitig ein stark Sauerstoff bedürftiges Bakterium (Bacillus subtilis, Sarcinen) eingeimpft oder ein reduzierend wirkendes Organstück zugesetzt wird.

Sein Wachstumsoptimum liegt bei 25—30°, bei 35° wächst er nur schlecht und bildet kein Gift mehr, auch unterhalb 18° kommt er nur kümmerlich fort.

Im übrigen wächst er auf allen üblichen Nährböden, vorausgesetzt, daß sie Traubenzucker enthalten. Ohne diesen ist das Wachstum nur spärlich, es findet keine Sporenbildung, keine Giftbildung statt und die Keime sterben früh ab. In Gelatine bildet er rundliche Kolonien mit leicht gelblichem Farbton. Von dem Zentrum der Kolonie gehen später strahlen- oder dornenartige Ausläufer aus. Die Gelatine wird allmählich verflüssigt. In Traubenzuckeragar kommt es zu reichlicher Gasbildung. Bouillon wird zunächst getrübt, später erfolgt Klärung. Die Bouillon riecht intensiv nach Buttersäure; auch findet in ihr Bildung von Gasen, besonders von Kohlensäure, Wasserstoff und Methan statt. In Milch wächst der Bacillus botulinus nur spärlich ohne sie zu verändern. Auch auf Vegetabilien vermag er zu gedeihen, auch hier besonders gut nach Traubenzuckerzusatz.

Bedingungen für die Erzielung reichlichen Wachstums des Botulismuserregers sind also: Anaerobe Verhältnisse, reichlicher Traubenzuckergehalt des Nährbodens, Neutralisation der gebildeten Säure und wenn möglich Entfernung der gebildeten Gase.

Bemerkenswert und praktisch wichtig ist, daß ein Überschuß von Kochsalz (z. B. 2—5%) im Nährboden das Wachstum hemmt. (Zur Vermeidung der Ansiedlungen und Vermehrung des Bazillus bei der Fleischpökelung ist daher eine möglichst konzentrierte Salzlake zu empfehlen.)

Für die Weiterimpfung einmal isolierter Reinkulturen empfiehlt sich eine alle 3—4 Wochen erfolgende regelmäßige Überimpfung, da sonst die Kultur eingehen kann. Der neu zu beimpfende Nährboden ist zweckmäßig alkalisch. Die Notwendigkeit einer etwas häufigeren Überimpfung der Kulturen, zumal verglichen mit anderen Sporenbildnern ergibt sich aus der etwas größeren Hinfälligkeit der Botulismussporen. Diese geringere Widerstandsfähigkeit gilt auch gegenüber höheren Temperaturen; die Botulismussporen gehen schon bei ¼stündigem Erwärmen auf 85°, bei 2stündigem Erwärmen auf 80° zugrunde, ebenso bei 24 Stunden langer Einwirkung von 5% Phenol.

4. Verhalten zum Körper.

a) Eingangspforte und Disposition. Die Erfahrung lehrt eindeutig, daß als Eingangspforte für den natürlich entstandenen Botulismus lediglich der Magendarmtraktus in Betracht kommt.

Eine sehr verschiedene Disposition der der Vergiftung ausgesetzt gewesenen Personen scheint die eingangs erwähnte Tatsache zu lehren, daß bei Genuß „vergifteten“ Fleisches nur ein Teil der Personen erkrankt, unter den Erkrankenden nur ein Teil schwer oder tödlich, andere dagegen nur ganz leicht. Bakteriologisch klärt sich aber diese anscheinend so verschiedene Disposition einfach auf. Die Vermehrung des Bacillus botulinus in dem vergifteten Fleischstück ist niemals gleichmäßig, so daß die angeblich verschiedene Disposition mehr von Unterschieden der Giftdosierung abhängt.

b) Inkubation. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel beim spontan entstandenen Botulismus 12—24 Stunden und kaum jemals länger als 48 Stunden. Gegen das Ende der Inkubationszeit zeigt sich allgemeines Unbehagen, es kommt zu Erbrechen, manchmal auch zu leichten Diarrhoen.

c) Krankheitsbild. Im Vordergrunde des eigentlichen Krankheitsbildes stehen die im Anschluß an die erwähnten unbedeutenden Prodrome ganz akut einsetzenden neuroparalytischen Erscheinungen. Sie betreffen nahezu ausschließlich motorische und sekretorische Nerven mit besonderer Bevorzugung der Hirnnerven. Insbesondere betrifft die Schädigung die Ganglienzellen der Bulbärkerne, dann aber auch die anderen Hirnnerven und schließlich auch die peripherischen Nerven.

Hervorstechende Symptome sind dementsprechend Störungen der Speichelsekretion, ferner Augenstörungen in Form von Ophthalmoplegien, Störungen der Akkommodation, Mydriasis, Diplopie, Strabismus, Nystagmus. Außerdem findet sich hartnäckige Obstipation, Appetitlosigkeit, verminderte Diurese bis zu völliger Anurie, Dysphagie und Aphagie, Paresen der Zunge, Dysarthrie, Aphonie. Endlich

zeigt sich in Form meist symmetrischer Extremitätenlähmungen auch die Beteiligung des Rückenmarks. Es folgen die gefürchteten bulbären Symptome wie oberflächliche Atmung, verlangsamter Puls, Dyspnoe und der Tod erfolgt unter dem bekannten Bilde der Bulbärparalyse. Das Sensorium ist stets frei, auch Sensibilitätsstörungen fehlen vollkommen. Fieber besteht nicht. Der Tod tritt in der 1.—2. Woche, selten später ein.

Die Letalität der Erkrankung ist sehr verschieden; in manchen Epidemien erreicht sie 50%.

Die beschriebenen Lähmungssymptome entwickeln sich, mit den Augenstörungen einsetzend, fortschreitend. Bei Ausheilung der Erkrankung können die Augenmuskellähmungen oft noch wochenlang bestehen bleiben.

d) Pathologisch-anatomischer Befund. Entsprechend dem klinischen Bild stehen Schädigungen des Zentralnervensystems im Vordergrund. Makroskopisch bietet allerdings der Befund kaum etwas besonderes, allenfalls beobachtet man eine Hyperämie der Hirnhäute, Hyperämien und Hämorrhagien in Gehirn und Rückenmark. Ebensolche gelegentlich in Magen, Darm, Leber und Nieren.

Histologisch finden sich dagegen sehr schwere Läsionen in den nervösen Zentralorganen. Insbesondere sind die Ganglienzellen der Nervenkerne im verlängerten Mark und in der Brücke, dann aber auch die motorischen Ganglienzellen in den grauen Vorderhörnern des Rückenmarks befallen. Sie weisen weitgehenden Zerfall der Kerne sowie Zerstörung der Nisslkörper auf.

e) Fundstätten des Erregers im Körper und sein Nachweis. Wie bereits v. Ermengem zeigte, geht der Botulismuserreger nach Einspritzung beim Tiere rasch zugrunde; in das Blut eingespritzt findet man schon kurze Zeit nachher Blut und Organe frei von lebenden Keimen. Auch die Hilfsmittel, die sonst eine Vermehrung nur schwer im Körper sich vermehrender Anaerobier, z. B. Tetanusbazillen, ermöglichen (gleichzeitige Einspritzung von Milchsäure zur Fernhaltung der Leukozyten), versagen beim Botulismuserreger. Da er bei 38° kaum mehr sich vermehrt, genügt allein diese Bedingung, seine Vermehrung im Körper des Warmblüters unmöglich zu machen. Es besteht daher im allgemeinen keine Aussicht, den lebenden Keim in den Organen an der Erkrankung Verstorbener wiederzufinden; allenfalls bietet noch die Untersuchung von Magen- und Darminhalt gewisse Aussicht, aber auch nur, wenn nicht zu lange Zeit seit Aufnahme des verunreinigten Materials verflossen ist. Der Nachweis des Botulismuserregers im Körper wird daher im wesentlichen ein indirekter sein: Nachweis des von ihm gebildeten Giftes (und genaue Identifizierung dieses Giftes mit spezifischem Antitoxin).

Angesichts der Seltenheit der Botulismuserkrankung darf man wohl annehmen, daß der Erreger in der Natur nicht sehr verbreitet ist. Die Exkremente verschiedener Tiere, in denen man analog anderen pathogenen Anaerobiern auf den Bacillus botulinus fahndete, lieferten bisher, abgesehen von einem Ausnahmefall (Nachweis in Exkrementen des Schweines durch Kempner und Pollak), keine Ergebnisse. Ebensowenig die Untersuchung von Erde, Schlamm, Jauche usw. Wir sind uns also völlig im Unklaren darüber, aus welchen Quellen die gelegentliche verhängnisvolle Verunreinigung unserer Nahrungsmittel mit diesem giftbildenden Saprophyten stammt.

f) Tierpathogenität und Giftbildung. Entsprechend dem völlig saprophytischen Charakter des Bacillus botulinus besitzt er als solcher keine unmittelbare Tierpathogenität, wird aber für viele

Tierarten zum furchtbaren Krankheitserreger dank seinem Gifte. Die Besprechung der Tierpathogenität hat daher eine vorherige Erörterung über das Botulismusgift zur notwendigen Voraussetzung.

Zur Herstellung dieses Giftes besäen wir nach der Empfehlung van Ermengems eine Schweinefleischbouillon (nach Forssman eignet sich auch Schaffleischbouillon) nach Zusatz von 1% Traubenzucker, 1% Pepton und 2% Gelatine und mit einem Alkaligehalt von 10—15 ccm Normalsoda pro Liter mit einer Reinkultur des Bacillus botulinus. Wir bringen die Bouillon unter anaerobe Bedingungen (am besten durch Wasserstoffdurchleitung) und lassen sie bei 25° 2—3—4 Wochen stehen. Dann erfolgt Filtration durch ein Bakterienfilter; die klare Flüssigkeit enthält dann das Botulismusgift „Botulin".

Der Giftgehalt schwankt in den verschiedenen Präparaten außerordentlich stark; er hängt ab von der Art des benutzten Stammes, von der Dauer der Züchtung, von der Zusammensetzung des Nährbodens und von allen den schwer zu enträtselnden Bedingungen, die uns die Toxinproduktion ebenso wie bei anderen giftbildenden Bakterien so launisch erscheinen läßt. Die tödliche Minimaldosis verschiedener Botulismusgifte für ein Meerschweinchen von 300—500 g bei subkutaner Anwendung kann zwischen 0,00005—0,01 ccm schwanken.

Man kann auch versuchen, die giftigen Bouillonkulturfiltrate zu konzentrieren. Brieger und Kempener versetzten die Bouillon mit dem doppelten Volumen einer 3%igen Chlorzinklösung, wuschen den Niederschlag und versetzten ihn mit 1% Ammoniumkarbonat bis zu schwach alkalischer Reaktion; dann wird durch Zusatz von Ammoniumphosphat die Zinkverbindung des Giftes gesprengt, das Zink fällt als unlösliches phosphorsaures Zink aus, wird abfiltriert und aus der Lösung durch Ammoniumsulfatzusatz das Gift ausgefällt.

Das Botulismusgift, ist wie alle Bakteriengifte, recht labil. Vor Licht und Luft geschützt und in geschlossenen Röhren aufbewahrt, hält es sich zwar längere Zeit, schwächt sich aber dabei beträchtlich ab. Alkalien, z. B. 3% Soda, schädigen es stark, verdünnte Säuren weniger. Sehr empfindlich ist es gegen Oxydationsmittel, Alkohol und Äther. 3stündiges Erwärmen auf 50° vernichtet es, ebenso halbstündiges Erwärmen auf 70—80°.

Im Tierversuch ist das Gift bei der üblichen subkutanen oder intravenösen Einspritzung wirksam; ebenso wirkt es aber auch bei jeder anderen Einspritzungsweise in künstlich geöffnete Gewebe. Es wirkt aber auch, im Gegensatz zu anderen Bakteriengiften, per os, wenn auch quantitativ schwächer als bei subkutaner Einspritzung. Wenn z. B. Meerschweinchen nach subkutaner Einspritzung von 0,00005 ccm sterben, werden sie bei Vergiftung per os erst durch 0,03 ccm getötet. Mäuse werden per os mit 0,04 ccm tödlich vergiftet, wenn subkutan nur 0,000025 ccm erforderlich sind. Die subkutane Einspritzung ist aber wieder unterlegen der intraperitonealen, diese der intrapleuralen Einführung. Nach einer Feststellung Forssmans tötet die Dosis, welche, subkutan eingespritzt, Meerschweinchen in 4 Tagen tötet, bei intraperitonealer Einspritzung in 2 Tagen, bei intrapleuraler in einem Tag. Die Dosis, welche intrapleural Meerschweinchen in 80 Stunden tötet, verursacht bei intraperitonealer Einführung nur vorübergehende Dyspnoe, bei subkutaner, intrazerebraler, subduraler, intraarterieller und intravenöser Einspritzung ist die gleiche Giftdosis wirkungslos.

Das bei den Versuchstieren eintretende Krankheitsbild ist ganz unabhängig von der Applikationsart des Giftes.

Beim Kaninchen treten bei Vergiftung mit großen Dosen im Anschluß an eine kurze Inkubationszeit plötzlich einsetzende dyspnoische Anfälle auf, welche ganz akut infolge rapider Atemlähmung zum Tode führen. Bei kleinen Dosen kommt es nach einer Inkubation von 2—4 Tagen zu einer häufig sich rein lokal (z. B. auf die Hinterbeine) beschränkenden Lähmung, zu Speichelfluß, Pupillenerweiterung und Aphoniesymptomen, die gelegentlich wochenlang andauern.

Das Vergiftungsbild des Meerschweinchens gleicht sehr dem des Kaninchens. Es kommt zu allgemeiner Muskelerschlaffung, grünlichem Maulausfluß,

Aphonie, Penisprolaps. Ferner zeigt sich Obstipation, Pupillenerweiterung, eitrige Sekretion in den Augenwinkeln. Später gesellen sich unter fortwährenden starken Gewichtsverlusten Atembeschwerden hinzu. Besonders charakteristisch für den Kenner der Vergiftung ist die allgemeine Muskelerschlaffung, besonders die der Bauchmuskeln. Beim Aufheben der Tiere fühlt man den geringen Muskeltonus. Ein botulismusvergiftetes Meerschweinchen fühlt sich, trivial gesprochen, umgekehrt an wie ein tetanisches Tier. Bei Überleben der Tiere kann diese Muskelerschlaffung noch wochenlang bestehen bleiben.

Sehr empfindlich sind auch Mäuse. Sie erkranken an Paresen, besonders der hinteren Extremitäten und sterben in der Regel wenige Stunden nach Beginn der Erkrankung.

Ein sehr charakteristisches Vergiftungsbild entsteht bei der Vergiftung von Katzen. Es gleicht sehr der Erkrankung des Menschen. Es kommt zu Mydriasis, zur Lähmung der Blinzelhaut, zu Änderungen der Rachen- und Bronchialsekretion, zu Rauheit der Stimme bis zu völliger Aphonie; besonders charakteristisch ist ein krupöser Husten und der Tod erfolgt durch Erstickung gelegentlich solcher Hustenanfälle. In den mehr chronischen Fällen ist ein häufig sich zeigender Zungenprolaps sowie allgemeine Muskelerschlaffung und oft monatelang dauernde Kachexie bemerkenswert.

Recht typisch erkranken auch Tauben an Paresen der Flügel, Ptosis der Augenlider, Pupillenerweiterung und sterben in der Regel nach wenigen Tagen.

Auch der Affe ist für das Gift empfindlich (Pupillenerweiterung, Ptosis, Schleimausfluß aus Mund und Nase, Aphagie. Tod nach 34—26 Stunden).

Weiße Ratten und Hunde sind wenig empfindlich und können per os nur mit sehr wirksamen Giften erfolgreich vergiftet werden.

Im großen und ganzen erkennen wir also im Botulismusgift ein Toxin, das vergleichbar dem Tetanusgift durch elektive Beziehungen zum Zentralnervensystem ausgezeichnet ist. Am empfindlichsten erweist sich dabei das Gebiet des Okulomotoriuskernes, und zwar besonders des Teiles, der die Akkommodation besorgt, es folgt der Dilatator pupillae, der Rectus internus, der Levator palpebrae superioris, dann folgt der sensitive Teil des Trigeminus, hierauf die Kerne am Boden des 4. Ventrikels. Daran schließen sich Läsionen der in der Medulla oblongata gelegenen Kerne. Spinalen Ursprungs sind dagegen die Störungen der Schweißsekretion, die Blasen- und Mastdarmstörungen und natürlich alle Extremitätenlähmungen.

Die besondere Affinität des Giftes zur nervösen Substanz kommt wiederum ähnlich dem Tetanusgift auch darin zum Ausdruck, daß frisches Gehirn das Botulismusgift zu binden und unschädlich zu machen vermag, eine Wirkung, die anderen Organen nicht zukommt.

g) Immunität. Schon van Ermengem stellte fest, daß Kaninchen und Katzen, die die künstliche Vergiftung überstanden hatten, gegen mehrfach tödliche Giftdosen sich später geschützt erwiesen. Späterhin gelang es unzweideutig Kaninchen, ja selbst die kleine Maus gegen das Botulismusgift zu immunisieren. Die Erzeugung einer solchen Immunität ist aber nicht leicht. Die Behandlung der Versuchstiere, die bei subkutaner Gifteinspritzung im allgemeinen erfolgreicher ist als bei intravenöser, beginnt zweckmäßig mit hitzeabgeschwächten Giften. Leichter sind größere Tiere, wie Ziegen (Kempner) und Pferde (Leuchs) zu immunisieren.

Die Immunität der künstlich giftfest gemachten Tiere beruht, wie Kempner 1897 feststellte, auf antitoxischen Kräften des Blutes der immunisierten Tiere. Dieses Blutantitoxin ist streng spezifisch. Blutsera unbehandelter Tiere sind unwirksam, ebenso andersartige Immunsera; man hat bei Prüfungen solcher Sera sogar eine Verstärkung der Wirkungen des Botulismusgiftes feststellen können.

Das Botulismusantitoxin erweist sich wirksam im Schutzversuch, im Mischungsversuch und unter geeigneten Bedingungen auch im Heilversuch. Es ist wirksam auch gegen die Vergiftung per os. Bei Anwendung des Serums per os im Mischungsversuch sind viel größere Dosen zur Neutralisierung des Giftes nötig als bei subkutaner Einspritzung. Es erfährt die Toxin-Antitoxinverbindung im Magen anscheinend eine Dissoziation. Nach Leuchs beruht diese Dissoziation nicht, wie man sonst ohne weiteres vermuten möchte, auf einer Wirkung der Magensäure, sondern wird durch noch ungekannte biologische Vorgänge veranlaßt. Überhaupt ist die Bindung von Botulismustoxin-Antitoxin nicht sehr stabil, da in konzentriertem Zustand unschädliche Mischungen auch nach längerem Stehen in Verdünnungen dissoziieren, d. h. giftig wirken können.

Nach Leuchs sind die von verschiedenen Stämmen gelieferten Gifte nicht völlig einheitlich, da von verschiedenen Antitoxinen durchaus nicht entsprechende Giftmengen neutralisiert werden. Ein ideal wirkendes Antitoxin müßte also nach dem Prinzip der Polyvalenz hergestellt werden.

Die bereits erwähnte Heilwirkung des Botulismusserums ist im Tierversuch eindeutig erwiesen. Eine Rettung der Versuchstiere gelang selbst, wenn schon 24 Stunden seit der Vergiftung vergangen waren, ja sogar, wenn die Tiere schon deutlich krank waren (bekanntlich Versuchsbedingungen, unter denen das Diphtherieheilserum und Tetanusserum nur unter Einhaltung sehr enger Grenzen im Heilversuch Erfolg hatten). Bei sehr akut wirkender Vergiftung, z. B. nach intrapleural ausgeführter Vergiftung sind die Tiere im Heilversuch kaum zu retten (Forssman).

Bei der Bewertung des Botulismusserums geht man von dem sogenannten „Normalserum" aus, man versteht darunter ein Serum, von dem 1 ccm genügt, um die zweifach tödliche Dosis für ein Meerschweinchen von 250 g im Mischungsversuch zu entgiften (Kempner). Forssman schlägt für die Bewertung des Botulismusserums ein ähnliches Vorgehen vor, wie wir es bei der Bewertung des Diphtherieserums und anderer Heilsera einschlagen, indem wir von einem bestimmten antitoxischen Serum von willkürlicher Stärke als Einheit ausgehen und gegen die Einheit die L+-Dosis eines Giftes bestimmen (d. h. diejenige Dosis, die so weit entgiftet wird, daß Meerschweinchen erst nach 4—5 Tagen sterben). Gegen diese L+-Dosis wird dann das Serum mit unbekanntem Antitoxingehalt eingestellt.

h) Immunisierung und spezifische Therapie. Eine praktische Anwendung der aktiven Immunisierung ist angesichts der Seltenheit der Erkrankung nicht notwendig. Wohl aber sind Versuche mit Serumtherapie in Botulismusfällen beim Menschen angezeigt, da im Tierversuch das Antitoxin unzweideutige heilende Wirkungen aufweist. Wir haben um so mehr Anlaß, eine Serumtherapie des Botulismus zu versuchen, als wir um andere wirksame medikamentöse Behandlungen verlegen sind. Das Institut für Infektionskrankheiten Robert Koch in Berlin hält Botulismusserum für solche Fälle vorrätig. Die Plötzlichkeit der Erkrankung, ihr rascher Ablauf bei ernstem Verlauf werden indes leider oft den günstigsten Augenblick für die Anwendung des Serums verstreichen lassen. So liegen denn auch unseres Wissens keine ausgedehnten praktischen Erfahrungen über die Leistungsfähigkeit des Botulismusserums in praktischen Fällen vor.

5. Epidemiologie.

Die Seltenheit des Botulismus unter den sogenannten Fleischvergiftungen wurde bereits mehrfach erwähnt. Wir kennen daher so

ziemlich jede seit den aufklärenden Untersuchungen van Ermengems zur Beobachtung gekommene und ätiologisch sichergestellte Epidemie.

Bereits oben erwähnten wir die durch die verdienstvollen Untersuchungen van Ermengems bekannt gewordene Epidemie in Ellezelles, die auf einen Schinken zurückgeführt werden konnte. Gleichfalls durch Schinken veranlaßt waren vier Botulismuserkrankungen in Alsfeld (Hessen), deren Zugehörigkeit zum Botulismus durch Reinzüchtung des Erregers sichergestellt wurde (P. Römer). Es folgt die fürchterliche Darmstädter Erkrankung, verursacht durch einen Konservenbohnensalat von dem 24 Personen gegessen hatten, 21 erkrankten und 11 starben. Die Symptome dieses „vegetabilischen" Botulismus waren die gleichen wie bei der Epidemie in Ellezelles. Weitere Erkrankungen kamen 1901 in Dänemark vor, veranlaßt durch konservierte Makrelen. Madsen konnte zeigen, daß das giftige Filtrat des genossenen Nahrungsmittels durch das Antitoxin, gewonnen mit dem Gift des Ellezeller Bazillus, neutralisiert wurde. Durch Schinken veranlaßte Erkrankungen von 8 Personen wurden sodann 1906 bei 8 Personen in Ireghen in Westflandern beobachtet; 1912 berichtet Schuhmacher über einen Schinkenbotulismus im Kreise Trier mit Sicherstellung der Ätiologie durch Reinzüchtung des Erregers.

Die Erkrankungen an Botulismus haben das Gemeinsame, daß sie fast immer durch Nahrungsmittel entstehen, die nach langdauernder Herstellung und Zubereitung verzehrt werden; es muß dem Bacillus botulismus eben genügende Zeit zur reichlichen Vermehrung und Giftbildung gegeben sein. Weiter müssen in dem betreffenden Nahrungsmittel sich ihm anaerobe Bedingungen bieten. Das ist z. B. der Fall in den meisten Konserven, aus denen durch Kochen die Luft entfernt wird. Das ist auch der Fall bei der Fleischpökelung, wo die Fettschicht an der Oberfläche die Luft abhält; das ist weiter der Fall in dicken Würsten mit starker Hülle, z. B. Blutwürsten. Aber auch da, wo an sich nicht derartige unmittelbare anaerobe Bedingungen bestehen, können durch gleichzeitige Vermehrung stark sauerstoffliebender anderer Bakterien anaerobe Verhältnisse geschaffen sein. Endlich ist zu beachten, daß Organe an sich, dank ihrer reduzierenden Wirkung anaeroben Bakterien das Wachstum erleichtern.

Alle diese Erwägungen lassen es begreiflich erscheinen, daß größere Fleischstücke oder Würste nicht gleichmäßig vom Bacillus botulinus durchwuchert und demgemäß nicht gleichmäßig von seinem Gift durchtränkt sind. Oft ist diese Wucherung und Giftbildung nur in einzelnen zentralgelegenen Teilen, „Inseln", der betreffenden Stücke erfolgt. So erklärt sich auch zwanglos die häufige epidemiologische Erfahrung, daß manche Personen in sonst schweren Epidemien nur leicht erkranken, andere sogar ganz verschont bleiben, obwohl sie von dem gleichen verhängnisvollen Nahrungsmittel genossen haben. Da es sich um die Wirkung eines nicht vermehrungsfähigen Giftes handelt, wird endlich auch die Menge des verzehrten Nahrungsmittels von Bedeutung sein.

Die geschilderte Hitzeempfindlichkeit des Botulismusgiftes macht ohne weiteres die weitere häufige epidemiologische Erfahrung verständlich, daß Personen, die das betreffende Nahrungsmittel in genügend erhitztem Zustand genossen haben, völlig von der Erkrankung verschont bleiben. Diese Ungiftigkeit des genügend erhitzten Nahrungsmittels ist sogar ein wichtiges Differenzierungsmittel gegenüber anderen Fleischvergiftungen, insbesondere gegenüber den durch Bazillen der Paratyphus B-Gruppe veranlaßten Erkrankungen, bei denen die Erhitzung durchaus nicht immer Ungefährlichkeit des Nahrungsmittels gewährleistet (Bildung hitzebeständiger Gifte).

Bei dieser Gelegenheit mag noch ein Wort über die Unterscheidung des Botulismus von anderen, insbesondere den paratyphösen Fleischvergiftungen angeführt werden. Ganz abgesehen von der Verschiedenheit der Krankheitssymptome, die beim Botulismus ausgesprochen nervöser Natur und in ihrer Art so kennzeichnend sind, während beim Paratyphus Darmstörungen in Form einer infektiösen Enteritis mit häufig choleraähnlichen Symptomen vorherrschen, ist zu beachten, daß beim Botulismus, wie sich aus der Natur der Sache ohne weiteres ergibt, in der Regel nur eine beschränkte Zahl von Personen erkrankt, daß er ferner in der Regel nur nach dem Genuß dickerer Stücke der betreffenden Nahrungsmittel oder in dicken Massen gepackter Konserven entsteht, daß die mit dem erhitzten Nahrungsmittel gefütterten Personen gesund bleiben. Entscheidend ist natürlich die ätiologisch-bakteriologische Untersuchung: das Fehlen der Paratyphus B-Bazillen in den Exkrementen (deren Nachweis bei Paratyphus in der Regel leicht gelingt), der Nachweis des Fehlens dieser Bazillen im genossenen Nahrungsmittel und andererseits ebendort der Nachweis des Botulismusgiftes und seine Identifizierung mit Hilfe eines vorrätig gehaltenen Botulismusantitoxins.

6. Prophylaxe.

Für die Prophylaxe verdient zunächst bemerkt zu werden, daß durchaus nicht, wie der Laie gern annimmt, ein Nahrungsmittel, z. B. eine Konserve, die die Vergiftung erzeugt, auch verdorben im Sinne von Fauligsein erscheinen muß. Sehr oft haben gelegentlich der geschilderten kleinen Botulismusepidemien die genossenen Nahrungsmittel keine Spur Fäulniserscheinungen gezeigt, wohl aber fast immer einen ranzigen Geruch (Buttersäurebildung durch den Bacillus botulinus). Es sollte daher jedes Pökelfleisch, jede Wurst, jede Konserve usw., die in ihrem Geruch verdächtig erscheint, vom Genuß ausgeschlossen sein.

Schutz gegen die Erkrankung gewährt auch genügendes Durchkochen der betreffenden Nahrungsmittel. Für das Einpökeln des Fleisches empfiehlt sich auf Grund der S. 870 geschilderten Verhältnisse Anwendung einer konzentrierten, am besten 10%igen Salzlake.

Literatur.

Brieger u. Kempner, Deutsche med. Wochenschr. 1897, Nr. 33.
van Ermengem, Der Bacillus botulimus und der Botulismus. Handb. d. pathog. Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann 1912, Bd. IV.
Ders., Arch. d. Pharmakodynamie 1895, T. III.
Ders., Zeitschr. f. Hyg. 1897, Bd. XXVI.
Forssman, Centralbl. f. Bakt. 1901, Bd. XXIX.
Gaffky, Klin. Jahrb. 1907, Bd. XVIII.
Ders., Bericht d. Ministerialabt. f. öffentl. Ges. vom 6. Februar 1904; Darmstädter Zeit., 6. März 1904.
Kempner, Centralbl. f. Bakt., Ref., 1904, Bd. XXXV, Art. Landmann, S. 762.
Ders., Zeitschr. f. Hyg. 1910, Bd. LXV.
Ders., Zeitschr. f. Hyg. 1897, Bd. XXVI.
Kempner u. Pollack, Deutsche med. Wochenschr. 1897, Nr. 32.
Landmann, Hyg. Rundschau. 1905.
Leuchs, Zeitschr. f. Hyg. 1910, Bd. LXV, S. 60.
Ders., Bacillus botulinus. Handb. d. pathog. Mikroosrganismen von Kolle u. Wassermann 1912, Bd. IV.
Ders., Zeitschr. f. Hyg. 1910, Bd. LXV, S. 55.
Madsen, Handb. d. Technik u. Methodik d. Immunitätsf. 1905, Bd. I.
Römer, Centralbl. f. Bakt. 1900, Bd. XXVII.
Römer u. Stein, Arch. f. Ophthalmol. 1904, Nr. 2.

Hämorrhagische Septikämie der Tiere.

Von

W. Pfeiler,

Vorsteher des Tierhygienischen Institutes zu Bromberg.

1. Geschichtliches.

Unter dem Sammelnamen „hämorrhagische Septikämie“ wird nach Hueppes Vorgang herkömmlich in der Tierheilkunde eine Gruppe von Krankheiten zusammengefaßt, die bei den verschiedensten Tierarten vorkommen und in Würdigung des ätiologischen Prinzips — die Erreger aller dieser Krankheitsformen sind auf Grund der heutigen Differenzierungsmittel (Varietäten einer Art) nicht voneinander zu unterscheiden — als zusammengehörig betrachtet werden. Bei stürmischem Verlauf ist der Charakter der Veränderungen bei den einzelnen Krankheiten fast der gleiche. Das Bild der Septikämie, das im klinischen Verhalten der Tiere schon zutage tritt, prägt sich auch bei der Zerlegung aus (Allgemeininfektion mit hämorrhagischen Entzündungsprozessen*)).

Die einzelnen Krankheiten werden, wie durch Perroncito und Semmer (1878) sowie Pasteur (1880, Geflügelcholera), Gaffky (1881, Kaninchenseptikämie), Kitt (1883, Wild- und Rinderseuche), Löffler (1886, Schweineseuche) u. a. dargetan wurde, durch Bazillen verursacht, die u. a. die Namen Bacillus bipolaris septicus, Pasteurella (equina, bovina, ovina usw.) Lignières oder Bacillus sui-, avi-, vitulisepticus erhalten haben.

Ähnliche Bakterien**) spielen auch in der Pathologie anderer, namentlich tierischer Jugendkrankheiten, eine Rolle, so bei ansteckenden Lungenentzündungen (Kälber [„septische Pneumonie“ Poels], Fohlen, Ferkel, Ziegen), die im übrigen — in der Praxis entscheidet über die Diagnose neben dem klinischen Befund der anatomische — auch durch andere Mikroorganismen bedingt sein können.

In die Gruppe gehören, was praktisch sehr oft verkannt wird, selbstverständlich nur die durch die Erreger der hämorrhagischen Septikämie verursachten ansteckenden Lungen-Brustfellentzündungen, nicht z. B. durch Para-B- oder

*) Mit Rücksicht auf diese Verhältnisse ist in der Darstellung möglichst alles, was einzelne Krankheiten gemeinsam haben, zusammengezogen bzw. nur das Hauptsächlichste gesagt worden. Weitergehende Schilderungen waren bei dem zur Verfügung stehenden Raum nicht möglich.

**) Der menschliche Pestbazillus gehört in die gleiche Gruppe.

Gärtnerbazillen (Kälber) bedingte*). Das gleiche gilt für die mit dem Namen Schweineseuche, vielfach zu Unrecht, belegten Erkrankungen. Sicher hat die Schweineseuche früher in bedrohlicher Form geherrscht. Ein Teil der für Schweineseuche gehaltenen Erkrankungen ist aber Schweinepest (bedingt durch ein filtrierbares Virus), ein kleiner Teil wohl auch Ferkeltyphus (mit besonderer Beteiligung des Respirationsapparates) gewesen. Auch heute bestehen in dieser Beziehung noch verworrene Verhältnisse sowohl im praktischen als auch wissenschaftlichen Leben. Die sogenannte Mischinfektion von Schweineseuche und Schweinepest stellt meist nichts anderes dar als Sekundärerkrankungen der Lungen durch die Erreger der hämorrhagischen Septikämie bei primär durch das Virus der Pest geschwächten Schweinen. Die für die Schweineseuche gehaltenen Erkrankungen der Ferkel (sogenannte chronische Schweineseuche, Kümmerer) sind zwar vielfach durch den Bacillus bipolaris septicus bedingt, in vielen Fällen aber auch nicht. Sie finden ihre Entstehung weniger infolge eines epidemischen Herrschens der Schweineseuche, als infolge von unhygienischen Verhältnissen. Die außerordentlich schlechte bauliche Hygiene des Ferkelstalles (Zementkrankheit!) ist in den meisten Fällen die indirekte Ursache des Übels (s. Disposition und Prophylaxe). Im wesentlichen handelt es sich bei diesen Krankheitszuständen um eine Katarrhalpneumonie. Die gesetzliche Bekämpfung der Schweineseuche, wie sie im alten V.-G. (Viehseuchengesetz) vorgesehen war, hat auf Grund irreführender Forschungsergebnisse zu den weitgehendsten, noch heute nachwirkenden Unrichtigkeiten der Auffassung geführt**).

Rein sekundäre Eigenschaften entfalten die Erreger der hämorrhagischen Septikämie ähnlich wie bei Schweinepest bei Brustseuche und Influenza der Pferde in bestimmten Seuchengängen (Lungenentzündungen). Gegebenenfalls erlangen sie aber auch eine so hohe Virulenz, daß sie allein seuchenartige Erkrankungen hervorrufen. Ein Teil der heute in der Praxis mit dem Namen „Influenza" belegten Zustände mag auf Reininfektionen mit diesen Erregern zurückzuführen sein (vielleicht identisch mit der in Indien verbreiteten Pneumonie der Pferde und Esel, die durch Bakterien vom Typus der Geflügelcholeraerreger verursacht wird). Sekundäre pathogene Eigenschaften entfalten die bipolaren Bakterien auch bei Staupe der Hunde und Katzen, möglicherweise (Nocard) auch bei Lähme der Kälber.

Auf der anderen Seite kommen außer den genannten noch verschiedene andere Krankheiten vor, die primär durch die Erreger der hämorrhagischen Septikämie verursacht werden. Hierhin zählen Büffelseuche (Barbone), Renntierseuche, Schafseptikämie, Hasen-, Kaninchen-, Frettchen-, Katzenseuche sowie die hämorrhagische Septikämie der Kamele. Auch bei Elefanten soll die hämorrhagische Septikämie häufig als akute, tödlich verlaufende Erkrankung vorkommen und früher mit Milzbrand verwechselt worden sein. Bei Kanarienvögeln (multiple Nekrose der Milz und Leber) kommen seuchenartige, durch bipolare Bakterien hervorgerufene Erkrankungen vor.

Endlich sind noch solche Fälle zu erwähnen, wo vereinzelt bei Tieren, u. a. bei Lungenentzündungen, die gleichen Bazillen als Krankheitserreger gefunden wurden, ohne daß, z. T. aus äußeren Ursachen, die Krankheit eine weitere Verbreitung fand (Königstiger eines zoologischen Gartens).

---

*) Die Anwendung der entsprechenden Impfstoffe hat hierauf besondere Rücksicht zu nehmen. In der Praxis werden z. B. bei Feststellung ansteckender Lungenerkrankungen der Kälber ohne weiteres Impfstoffe gegen bipolare Bakterien verwendet, daher der Erfolg nicht selten ausbleibt. Die Bekämpfung der sogenannten Schweineseuche, ohne diese Erkenntnis betrieben, ist u. a. einer der schlimmsten Mißstände der Serotherapie. Die wilde (empirische!) Impfung ist vielfach im Schwange.

**) Unterstützt worden sind diese Verhältnisse durch eine zielbewußte Reklame seitens der Impfstofflieferanten, die beim Fehlen jeder staatlichen Kontrolle, teilweise auch wohl unbewußt, die bestehenden Verhältnisse in geschäftlicher Beziehung ausgenutzt haben, ohne der Landwirtschaft zu helfen.

2. Morphologie.

Die Erreger der verschiedenen Krankheiten sind in der Form übereinstimmende, feine, eiförmige oder schlanke gramnegative, ca. 1 μ lange und 0,25—0,5 μ breite Stäbchen, mit lebhafter Molekular- dagegen fehlender Eigenbewegung. Durch ihre Polfärbung (wässerige Anilinfarbstoffe, Giemsa, May-Grünwald) erscheinen sie sehr charakteristisch (Bac. bipolaris septicus Flügge, Gürtelbakterien). Von einzelnen Autoren werden gallertartige Hüllen bzw. Kapseln (Tuscheverfahren) angenommen.

Auf Agar oder in Bouillon gezüchtet, erfolgt meist ein Verlust der bipolaren Färbung, die Stäbchen- bzw. annähernde Kugelform tritt mehr hervor (Kokkobazillus Lignières). Auf stark alkalischem Agar geht das Wachstum in Fadenform vor sich.

3. Kulturelles Verhalten.

Das Temperaturoptimum liegt bei 37°, untere Grenze ist 12—13, obere 42—43° C. Die Bazillen sind ausgesprochene Aerobier, das Wachstum ist anaerob nur kümmerlich, allenfalls in Serumbouillon bzw. auf Blutagar gedeihlich (keine Hämolyse).

Auf Schrägagar entstehen Einzelkolonien, die punkt- bis stecknadelkopfgroß und darüber sind und eine Neigung der Kolonien, sich entgegen und ineinander zu wachsen, haben. Der Kulturrasen erscheint feucht glänzend, leicht irisierend, dabei durchscheinend; nach längerem Stehen wird die Oberfläche trocken. Der Agarstich ist nicht charakteristisch. Längs des Gelatinestiches zeigen sich nach 48 Stunden feine Kugelkolonien, Verflüssigung bleibt aus; das Wachstum auf der Gelatineschrägfläche ist bei Zimmertemperatur gering. Auf erstarrtem Blutserum bildet sich ein feiner, häutchenartiger Belag. In Bouillon entsteht eine gleichmäßige, leichte Trübung, später kommt es unter Aufhellung zur Bildung eines Bodensatzes bzw. Zopfes (gelegentlich von vornherein zu beobachten), ausnahmsweise zur Körnchen- und Häutchenbildung. Die Reaktion ist leicht sauer. Glyzerinzusatz wirkt nicht fördernd, Kohlehydrate wie Glykose etwas hemmend. Auf natursaurer Kartoffel erfolgt kein Wachstum, auch nach Neutralisation oder Alkalisierung ist die Entwicklung kümmerlich, desgl. in Milch, die unbeeinflußt bleibt. In alkalischem Harn keine, in Brunnen- oder destilliertem Wasser spärliche Vermehrung, desgl. in feuchter Gartenerde oder Heuinfus.

Biologie (Differentialnährböden).

Von den meisten Autoren ist Indol- und Schwefelwasserstoffbildung festgestellt worden. Die Erreger der Renntier- und Kaninchenseuche sollen kein Indol, letztere auch keinen Schwefelwasserstoff bilden. Auf Conradi-Drigalski-Agar entwickeln sich nach 24—36 Stunden zarte, blaue, glasig durchscheinende Kolonien. Endobzw. Malachitgrünagar sind für die Kultur weniger günstig; Fluoreszenz wird auf Neutralrotagar nicht beobachtet. Die sogenannte bunte Reihe bleibt bis auf gelegentliche schwache Säurebildung in den entsprechenden Nährböden unbeeinflußt. Übereinstimmend zeigen alle Vertreter der Gruppe bei Differenzierung in Bouillon mit Zusatz von 0,5% verschiedener Kohlehydrate bzw. höherwertiger Alkohole Säurebildung (Prüfung mit einigen Tropfen Lackmustinktur) in Fruktose, Galaktose, Glykose, Mannose, Laktose, Saccharose, Mannit und Sorbit. Die Säurebildung fehlt in Raffinose, Amyl. sol., Dextrin, Inulin, Glyzerin, Erythrit, Adonit und Dulcit. Gasbildung bleibt stets aus.

Resistenz.

Bei 58—60° erfolgt die Abtötung des Schweineseucheerregers, der als Prototyp der ganzen Gruppe gelten kann, in 15—20, bei 70° in 15 Sekunden. Gegen Kälte ist er verhältnismäßig resistent, er verträgt Gefrieren bis zu 14 Tagen, —9° tagelang. Direktes Licht tötet in 6—8 Minuten, diffuses Tageslicht in 1 Stunde (Verlust der Virulenz für Mäuse).

Eingetrocknete Bouillonkulturen sind noch nach 48 Stunden entwicklungsfähig; der Erreger der Wild- und Rinderseuche ist in eingetrocknetem Blut nach 14 Tagen nicht mehr infektiös. Gegen Fäulnis sind sämtliche Vertreter der Gruppe mit Ausnahme des Erregers der hämorrhagischen Septikämie der Schafe, der auch gegen Wärme verhältnismäßig empfindlich ist, ziemlich resistent. Im Harn gehen die Wild- und Rinderseucheerreger innerhalb 5—9 Tagen (starker Ammoniakgehalt) zu Grunde. Magensaft scheint bakterizid auf letztere zu wirken. Einsalzen infizierten Fleisches wirkt wenig keimtötend, Pökellake ist nur von geringem Einfluß. Der Erreger der Büffelseuche ist schädigenden Einflüssen gegenüber weniger resistent. In lufttrockenem Blut z. B. tritt der Verlust der Virulenz in 24 Stunden ein.

Verhalten gegen Desinfizientien.

Gegen chemische Mittel sind die Bazillen äußerst empfindlich. $^1/_2$%ige Karbolsäure, Schwefelsäure 1:5500, Kalilauge 1:900 stören die Entwicklung. Sublimat 1:15000 tötet in 1 Sekunde, 1%iges Kupfersulfat in 3, 1%iges Kalk- oder Chlorkalkwasser in 20, $^1/_2$‰iges Formalin und 2%ige Eisensulfatlösung in 40 Minuten.

4. Verhalten zum Tierkörper.

a) Eingangspforten.

Für die Schweineseuche hat die Übertragung von Tier auf Tier anscheinend keine große Bedeutung. Im Innern des Körpers vegetierende Erreger erlangen, wahrscheinlich unter die Resistenz der Tiere herabsetzenden Einflüssen, hohe Virulenz.

Bei Wild- und Rinderseuche (und den meisten anderen Seuchen) geht die Infektion zumeist vom Verdauungstraktus, seltener von Haut- oder Maulschleimhautverletzungen, vielleicht auch von Insektenstichen aus (bei Kriebelmücken schwach pathogene bipolare Bazillen nachgewiesen!). Die Hauptinfektion bei der Büffelseuche erfolgt durch infiziertes Futter oder Wasser (Eintritt durch die Luftwege weniger wahrscheinlich). Die stomachale Infektion wird auch bei der septischen Pleuropneumonie der Kälber und der Schafseptikämie angenommen, bei letzterer ist auch die aerogene und die Wundinfektion nicht ausgeschlossen (Fütterungsversuche sind stets fehlgeschlagen, Inhalationsversuche dagegen positiv ausgefallen). Bei der Übertragung der Renntierseuche scheinen Insekten die Hauptrolle zu spielen. Bei der Geflügelcholera kommt die Übertragung des Kontagiums mit Futter oder Wasser, die durch Entleerungen, Speichel, Eingeweide, Organteile kranker oder verendeter bzw. getöteter Tiere verunreinigt sind, zustande. Der Eintritt erfolgt auch durch oberflächliche Hautverletzungen.

b) Disposition.

Namentlich bei der Entstehung der sogenannten Schweineseuche spielen dispositionelle Momente eine Rolle. Hochgezüchtete Rassen sind stärker empfänglich, desgl. jüngere Tiere. Ganz junge Ferkel scheinen wiederum nicht disponiert. Im Magendarmkanal bzw. den Lungen schmarotzende Parasiten (Echinorrhynchen, Ascariden, Strongyliden) sollen den Ausbruch der Schweine-

seuche, Schafseptikämie und Katzenseuche begünstigen, das Vorkommen von Leberegeln infolge Schwächung der Schafe im gleichen Sinne wirken. Vor allem aber sind unhygienische Verhältnisse von großer Bedeutung, indem die septische Pleuropneumonie der Kälber, die ihr analogen Erkrankungen bei Tieren anderer Gattungen (Lämmer, Fohlen), die sogenannte chronische Schweineseuche (Huster, Kümmerer) meist nur bei solchen Tieren auftreten, die, besonders in der Jugend in kalten, feuchten, unsauberen und zugigen Ställen gehalten werden. Übermüdung, schlechtes Futter, anstrengende Transporte wirken in gleichem Sinne, ebenso direkte Abkühlung (experimentell für Schweineseuche nachgewiesen). Der Erreger der Büffelseuche greift Kälber und Büffel bis zu 4 Jahren besonders an, ebenso der Erreger der Wild- und Rinderseuche die entsprechenden Tiere.

c) Inkubation.

Die Inkubation ist im allgemeinen kurz; sie ist für die Wild- und Rinderseuche, Büffelseuche u. a. unter natürlichen Verhältnissen auf höchstens 2 Tage festgestellt, bei künstlicher Infektion auf nur 6—24 Stunden. Für die Schweineseuche wird die Inkubation verschieden lang angegeben. Nach einzelnen Autoren beträgt sie 1—3, nach anderen 5—14 Tage. Die Geflügelcholera verläuft oft so rasch, daß von einer Inkubation kaum die Rede sein kann. Bei Fütterungsversuchen (künstliche Infektion mit Reinkulturen) ist dagegen der Krankheitsausbruch gelegentlich erst nach 2—5 Wochen beobachtet worden.

d) Krankheitsbild.

Bei der Schweineseuche unterscheidet man einen perakuten, akuten und chronischen Verlauf. Bei den perakuten Fällen überwiegen die Symptome der Septikämie (Fieber, Hyperämie der Haut, Blutungen aus Nase und Mastdarm). Der Tod erfolgt nach 12—24 Stunden.

Bei der akuten Schweineseuche stehen neben einzelnen der beschriebenen gewöhnlich die Symptome der Lungenentzündung im Vordergrunde; daneben beobachtet man Verstopfung, eventuell Durchfall mit blutigen Beimengungen, Rötung der Konjunktiven, Zyanose der Schleimhäute, eventuell Gehirnreizungserscheinungen. Die Krankheitsdauer beträgt 2 Tage bis 2 Wochen, selten erfolgt vollkommene Genesung, oft setzt chronisches Siechtum ein.

Die chronische Schweineseuche befällt meist Ferkel von 3—5 Wochen (unhygienische Stallhaltung) und äußert sich in allmählich auftretender Ermattung; Tod nach 2—3 Wochen bzw. Monaten unter vollständiger Abmagerung, Hüsteln, Durchfall, Blässe der Haut, Ekzemen, Blutarmut, gelegentlich chronischer Gelenkentzündung, Rachitis; mitunter ist das Leiden auf die Lungen lokalisiert und geht in teilweise bzw. völlige Genesung über.

Die Wild- und Rinderseuche ist eine akute, septische Infektion mit bestimmten Lokalisationen. Danach unterscheidet man die intestinale, pektorale und exanthematische Form („Septicaemia pluriformis" Kitt).

Im Vordergrunde der intestinalen Erkrankung steht das Bild einer hämorrhagischen Enteritis.

Bei der pektoralen Form sind Pleuropneumonie und Perikarditis die hauptsächlichsten Krankheitserscheinungen.

Bei der exanthematischen oder ödematösen Form finden sich Veränderungen vornehmlich am Kopf und Triel. Es entsteht ein rasch zunehmendes entzündliches Ödem des subkutanen Bindegewebes, auch Anschwellungen der Füße, die auf den Rumpf übergehen können. Akute Konjunktivitis, Zyanose der Schleimhäute, oft unförmige Schwellungen der Zunge vervollständigen das Krankheitsbild. Tod meist infolge von Erstickung.

Bei allen drei Krankheitsformen besteht gewöhnlich hohes Fieber, Muskelzittern, trockenes und kaltes Flotzmaul; Wiederkauen und Milchabgabe sistiert. Der Tod tritt meist schnell ein, zuweilen ist der Verlauf mehr chronisch.

Der Verlauf der Büffelseuche ist akut oder perakut, das Krankheitsbild jedoch weniger ausgesprochen als bei der Rinderseuche und im Symptomenkomplex dem der exanthematischen und pektoralen Form zusammengenommen ähnlich. Bei Büffelkühen beobachtet man häufig eine Schwellung der Schamlippen und der Umgebung des Mastdarmes. Die Mortalität schwankt zwischen 40—100 %.

Die septische Pleuropneumonie der Kälber verläuft unter hohem Fieber, Mattigkeit, herabgesetzter Freßlust, schmerzhaftem Husten und Atembeschwerden, oft auch Durchfall; Tod erfolgt in 1—2 Wochen. Ausgang in chronisches Siechtum ist nicht selten.

Der Verlauf der hämorrhagischen Septikämie der Schafe ist akut, subakut oder chronisch. Bei der akuten Form zeigt sich das Bild der Septikämie, sowie Kolikerscheinungen und Störungen des Nervensystems; bei Genesung kümmern die Tiere nicht selten. Bei der subakuten Form tritt der Tod in 5—14 Tagen ein. Krankheitserscheinungen sind: Abmagerung, Husten (Lungen-Brustfellentzündung), eiteriger Augen- und Nasenausfluß (Schafrotz!), taumelnder Gang, Darmkatarrh, Karies der Zähne, geschwürartige Wucherungen der Lippen. Die chronische Form ist selten bei Lämmern, die von den übrigen Formen vorwiegend befallen werden, häufig jedoch bei den Muttertieren und äußert sich in allgemeiner Kachexie, Husten usw., Gelenkschwellungen und Lähmungserscheinungen.

Ähnlich ist das Krankheitsbild bei der ansteckenden Lungenbrustfellentzündung der Ziegen, deren Verlauf gewöhnlich akut ist; die Mortalität beträgt 75—80 %.

Die Krankheitssymptome der Renntierseuche sind wenig auffällig (leichtes Zittern in den Beinen, krampfartige Bewegungen).

Die Kaninchenseuche ist durch das Auftreten von Lungenbrustfell- und Herzbeutelentzündungen, Schwellung der Kehlgangsgegend, Atembeschwerden, Nasenausfluß, Durchfall und subnormale Temperaturen gekennzeichnet. Die sogenannte Hasenseuche zeigt ähnlichen Verlauf.

Die von der Katzenseuche ergriffenen Tiere sind traurig, unlustig zum Fressen und leiden an Erbrechen und Krämpfen. Tod meist nach 2 Tagen.

Der Verlauf der Geflügelcholera ist gewöhnlich perakut, aber auch subakut oder chronisch. In perakuten Fällen sind Krankheitssymptome oft kaum wahrzunehmen, die anscheinend gesunden Tiere fallen um und verenden unter Krämpfen. In anderen Fällen zeigt sich mehrere Stunden vor dem Tode Appetitlosigkeit, gesteigertes Durstgefühl, Ausfluß von Schleim aus Schnabel und Nares, Erbrechen von Schleim, profuser Durchfall, gesträubtes Gefieder, livid verfärbter Kamm und Kehllappen, erschwerte Atmung, Taumeln und Schlafsucht; Tod in 1—3, ausnahmsweise 7—12 Tagen. Bei der chronischen Form treten anhaltender Durchfall, Abmagerung, auch Gelenkentzündungen auf. Die Mortalität beträgt bei perakutem Verlauf bis 100 %. Oft bleibt ein Teil des Geflügels verschont oder es wird bei gleichmäßiger Infektionsgelegenheit nur das Wassergeflügel betroffen, auch das Umgekehrte ist der Fall. In Rußland ist bei Gänsen die ganz mild verlaufende Form der Geflügelcholera bekannt (bei Transporten sterben nur einzelne Exemplare).

e) Pathologisch-anatomischer Befund.

Je nach dem Verlauf liegt das Bild der Septikämie oder von Lungenentzündungen mit der Schwere derselben entsprechenden parenchymatösen Veränderungen bzw. solchen an den Lymphknoten vor.

Bei der akuten Schweineseuche finden sich dementsprechend Blutungen in serösen Häuten, Schleimhäuten und unter Organüberzügen. Bei der subakuten Schweineseuche liegt gewöhnlich eine multiple hämorrhagisch-nekrotisierende Lungenentzündung, Pleuritis, Perikarditis sowie Verwachsungen des Lungenfells mit dem Brustfell vor. Bei der chronischen Schweineseuche finden sich nekrotische Herde in den Lungen, Verwachsungen der Pleurablätter; in den bronchialen Lymphknoten und Tonsillen zuweilen käsige Herde. Starke Abmagerung.

Differentialdiagnose: Möglichkeit der Schweinepestinfektion zu berücksichtigen (sporadisches Auftreten der Schweineseuche, Prüfung der epidemiologischen Faktoren von Fall zu Fall, eventuell Bereitung sterilen Filtrates zum Nachweis des Pestvirus und Verimpfung an ein Schwein). Weiter ist an Tuberkulose, bei jüngeren Tieren auch an Ferkeltyphus (Pneumotyphus häufig mit Schweineseuche verwechselt, beim Vorhandensein von Darmveränderungen falscherweise Mischinfektion von Schweinepest mit Schweineseuche angenommen), Bronchialkatarrh oder die einfache katarrhalische Pneumonie der Ferkel (schleichender, subakuter Verlauf; bei der Zerlegung gewöhnlich schlaffe Hepatisation), an Lungenstrongylose, bei septikämischem Verlauf noch an Milzbrand, Rotlauf und akute Vergiftungen zu denken.

Bei der ödematösen Form der Wild- und Rinderseuche finden sich sulzige Durchtränkungen des subkutanen Bindegewebes an den ergriffenen Stellen (Kopf, Hals, Zunge), auch Infiltrationen zwischen den tieferen Muskelsträngen, ferner Petechien bzw. Suggillationen. Die Lungen- und Halslymphknoten sind vergrößert. Die Brust- und Bauchhöhle enthalten eventuell literweise seröse oder blutige Flüssigkeit. Der Darminhalt ist oft blutig. Bei der pektoralen Form (Wild) liegt hauptsächlich eine akute Pneumopleuresie vor. Bei der intestinalen Form bieten sich die Erscheinungen der hämorrhagischen Enteritis dar.

Differentialdiagnose: Milzbrand, Lungenseuche (bei letzterer gehen die Prozesse vom Interstitium aus, sind nicht gleichartig!), malignes Ödem. Entscheidung erfolgt gegebenenfalls durch bakteriologische Untersuchung.

Der Zerlegungsbefund bei Büffelseuche ist dem der Wild- und Rinderseuche sehr ähnlich, desgl. bei der Renntierseuche; Lungenentzündungen werden aber bei der Büffelseuche nur selten beobachtet. Die Veränderungen erinnern an die beim sogenannten bösartigen Katarrhalfieber (Kopfkrankheit!). Die Schleimhaut des Labmagens ist meist gerötet und geschwollen.

Bei der septischen Pneumonie der Kälber und anderer Jungtiere, der Ziege usw. ist der Zerlegungsbefund ähnlich dem der akuten Schweineseuche (gelegentlich nur akuter Luftröhren- und Darmkatarrh). Differentialdiagnostisch ist an die teils durch andere Erreger (Bac. pyogenes, Paratyphus-B) verursachten Lungenentzündungen zu denken. Eventuell entscheidet der Kultur- und Impfversuch!

Die akute Form der Schafseptikämie weist anatomisch ähnliche Veränderungen wie die gleiche Form der Rinderseuche auf. Dazu gesellen sich sulzige Infiltration der Fettschicht in der Kranzfurche des Herzens. Bei der subakuten Form liegen beinahe regelmäßig bronchopneumonische Veränderungen, in der Regel in den vorderen und inneren Lungenpartien sowie ein Ödem der nicht entzündeten Teile vor (Schleimhaut der Bronchien, eventuell auch der Luftröhre gerötet, geschwollen, Lungenlymphknoten vergrößert). In chronischen Fällen finden sich gewöhnlich erbsen- bis haselnuß- oder taubeneigroße, grauweiße, nekrotische Herde im verdichteten Lungengewebe. Befund sonst wie bei chronischer Schweineseuche. Differentialdiagnose: In akuten Fällen Milzbrand, Bradsot, Piroplasmose, Lungenentzündungen anderer Ursache (z. B. Diplokokken).

Bei der Hasenseuche weist die Lunge ausgedehnte Hepatisation und nekrotische Herde verschiedener Größe auf, die Bronchien sind mit hellgelbem, sehr infektiösem Eiter gefüllt, die Lungenlymphknoten vergrößert, auf dem Durchschnitt trocken, die Luftröhrenschleimhaut geschwollen, meist stark hämorrhagisch entzündet.

Ähnlich ist der Befund bei der Kaninchenseuche (außerdem besteht Schwellung der Kehlgangsgegend, akuter Milztumor, Darmentzündung).

Bei der Katzenseuche sind die Lungen hyperämisch bzw. ödematös, an einzelnen Stellen auch emphysematös. Das Perikard weist Blutpunkte auf, ebenso die anderen serösen Häute. Die Dünndarmschleimhaut ist hier und da gerötet, geschwollen, mit zähem Schleim bedeckt.

Bei der Geflügelcholera stehen septikämische Blutungen im Vordergrunde des Sektionsbildes. Daneben liegen kruppös-hämorrhagische Entzündungen der Lungen und zuweilen fibrinöse Entzündung des Brustfells und Herzbeutels vor. Die Leber ist geschwollen, meist mit feinen oder gröberen, graugelben, nekrotischen Herden durchsetzt, die Milz gewöhnlich stark geschwollen. In chronischen Fällen fallen die gelben, trockenen Nekrosen besonders in den Lungen und der Leber auf. Nekrotische Veränderungen bzw. Geschwürbildung finden sich auch gelegentlich im Darm. In anderen Fällen besteht nur hochgradige Anämie und Abmagerung oder Auftreibung der Gelenke durch käsige bzw. kreidige Massen.

Differentialdiagnose: Akute Form der Geflügelpest (nicht bei Tauben und Wassergeflügel auftretend, bakteriologische Untersuchung!). Chronische Form: Tuberkulose, Gicht; auch Darmparasiten lösen geflügelcholeraähnliche Veränderungen aus; Vergiftungen pflanzlicher, bzw. chemischer Art.

f) Fundstätten im Körper vor, während und nach der Erkrankung.

Der Erreger der Schweineseuche ist im Erdboden, Futter und Wasser (z. B. der Panke) nachgewiesen, auch bei gesunden

Schweinen in der Rachen- und Nasenhöhle (50%), auf den Tonsillen, in den Bronchien und Lungen gefunden worden (Sputumbakterien, teilweise pathogen für kleine Versuchstiere, sogenannte „wilde“ Schweineseuchebakterien). Von dort geht die eventuelle Sekundärinfektion bei schädigenden Momenten (z. B. Schweinepest) aus. Ovoide Bakterien wurden auch in der Schleimhaut der oberen Luftwege bei Rindern, Kälbern, Schafen, Pferden und angeblich Menschen festgestellt. Auch der Geflügelcholeraerreger hat eine anscheinend ubiquitäre Verbreitung (im Darmkanal gesunder Tauben avizide bipolare Bakterien nachgewiesen!)

Bei erkrankten Tieren finden sich die Erreger in veränderten Teilen, besonders den hepatisierten Lungen, den zugehörigen Lymphknoten, subkutanen Ödemen, auch dem Blute. Der Erreger der Büffelseuche ist auch in Exsudaten, Speichel, Harn, Milch und Fötalblut nachgewiesen. Geflügelcholerabazillen sind auch im Nasenschleim, den Exkrementen und Eiern ermittelt, bei mit virulenten Erregern gefütterten Hühnern noch nach 4 Monaten, im Fleisch nach 6 Monaten gefunden worden.

Nachweis.

Der Nachweis erfolgt anatomisch und bakteriologisch, unter Berücksichtigung klinischer bzw. epidemiologischer Gesichtspunkte. Die Diagnose der Schweineseuche ist nicht vom bakteriologischen Nachweis ovoider Bakterien allein abhängig zu machen (Schweinepest, Lungenentzündungen!)

Die eigentliche bakteriologische Diagnose bedient sich des Ausstrichpräparates, Kultur- und Tierversuches (Maus, Meerschweinchen, Kaninchen, Huhn, Taube, je nach gewünschtem Ziel. Für den Nachweis der Wild- und Rinderseuche wird, z. B. in Preußen, die mikroskopische Prüfung und die Ohrimpfung von Kaninchen gefordert [Anlage zu § 9 A.-B. A.-G. Ausführungsbestimmungen zum preußischen Ausführungsgesetz — A.-G. — zum V.-G. vom 25. Juli 1911]. Nach § 28 der Anweisung für das Zerlegungsverfahren bei Tierseuchen B.-A. V.-G. — Ausführungsvorschriften des Bundesrates zum V.-G. — ist bei Geflügelcholera die mikroskopische Untersuchung des Blutes nicht zu unterlassen, in Zweifelsfällen die Verimpfung einer Blutprobe auf eine Taube vorzunehmen). Bei chronischer Geflügelcholera ist der Blutbefund meist negativ, Bakterien sind oft nur noch in den käsigen Veränderungen vorhanden, selbst Tierimpfung versagt. Auch bei subakuten und chronischen Formen der hämorrhagischen Septikämie der Schafe ergeben sich oft bakteriologische Schwierigkeiten (Tierversuch Erfordernis!).

Die Verwendung des Conradi-Drigalski-Agars ist für die Isolierung aus Organmaterial zu empfehlen.

Materialentnahme für Untersuchungsämter.

Bezüglich der allgemeinen Vorschriften sei auf das Kapitel Schweinerotlauf in diesem Lehrbuch verwiesen. Die Einsendung der veränderten Teile und der zugehörigen Lymphknoten sichern den Nachweis der Erreger am ehesten.

Spezielle Vorschriften: Bei Wild- und Rinderseuche (in allen Fällen, d. h. auch bei Pferden, Eseln und Maultieren) sind (Anlage zu § 9 A.-B. A.-G.) drei lufttrockene, ungefärbte, nicht erwärmte Deckglasausstriche aus veränderten Teilen der Muskulatur und je ein Stückchen selbst aus letzterer, bzw. der Milz in sauberes Filtrier-, dann in Pergamentpapier eingeschlagen, mit Aufschriften versehen, in geeigneten Kästchen verpackt, der Untersuchungsstelle zur Nachprüfung des amtstierärztlichen Gutachtens als Brief zuzusenden.

g) Ausscheidungswege.

Die Erreger der einzelnen Krankheitsformen werden durch Nasen- und Rachenschleim, Speichel sowie Kot und (für Schweineseuche höchstwahrscheinlich) Urin ausgeschieden.

h) Tierpathogenität.

Näheres über die Pathogenität ergibt sich bei großen Haustieren im allgemeinen aus dem Namen der Erreger. Fütterungsinfektionen, z. B. mit dem Schweineseuche- oder Geflügelcholeraerreger, gelingen oft nur schwer (z. B. durch künstliche Abkühlung) und sind von der Virulenz des Stammes, der Widerstandsfähigkeit einzelner Tiere, der Art der Einverleibung u. a. abhängig.

Subkutane Injektionen des B. suisepticus rufen bei Schweinen (ebenso bei Pferden und Eseln) oft nur vorübergehende lokale Erkrankung, doch auch Allgemeinerkrankungen mit raschem (Septikämie) bis mehrwöchentlichem Verlauf (Lungenentzündung usw.) hervor. Intraperitoneale und intravenöse Impfungen wirken bei genügend großer Dosis virulenten Materials in der Regel stürmisch. Infektion durch Inhalation von Reinkulturen oder Organsäften ist des öfteren gelungen. Für Fleischfresser sowie Rinder, Schafe und Ziegen ist der B. suisepticus nur bei intravenöser Injektion pathogen, für Menschen nicht infektiös.

Der Wild- und Rinderseucheerreger ist außer für Rindvieh für Dam-, Schwarz- und Rotwild, gelegentlich auch für Pferde, Schafe, Schweine und Ziegen pathogen. Die Infektiosität ist zuweilen schwankend. Der Erreger der Büffelseuche befällt Rinder verhältnismäßig selten, Schweine eher. Die Erreger der ansteckenden Lungenbrustfellentzündung der Kälber wirken bei Injektion in die Lungen oder serösen Höhlen pathogen, nicht dagegen bei nasaler oder intratrachealer Übertragung von Lungensaft kranker auf gesunde Kälber. Das Übergreifen der Krankheit auf Saugfohlen ist beobachtet worden. Ähnlich ist das Verhalten des Erregers bei Lungenentzündungen der Ziegen.

Die Erzeugung der hämorrhagischen Septikämie der Schafe durch Inhalation von Kulturspray ist gelungen, nicht dagegen durch Verfütterung großer Kulturmengen. Die subkutane Injektion verursacht Infiltrationen der Impfstelle, Entzündung der Lidbindehäute und Nasenschleimhaut. Der Tod erfolgt unter Darmkatarrh und Anämie. Intravenöse Einspritzung verursacht Septikämie, auch bei großen Haustieren.

Der Erreger der Geflügelcholera ist bei parenteraler Infektion für alle Arten Geflügel pathogen. Bei Tauben (hochvirulenter Stamm) wurde der Tod bei Einverleibung von $^{1}/_{1000000000000}$ mg Öse erzielt. Berührung der unverletzten Lidbinde- bzw. Nasenschleimhaut mit Tropfen infizierten Blutes genügt zur Ansteckung, ebenso Rißwunden auf der Kornea, Wundstellen ausgerupfter Federn, feinste kutane Verletzungen. Bei subkutaner oder intramuskulärer Impfung entsteht regelmäßig Nekrose. Auf Schweine, Schafe, Ziegen, Rinder und Pferde wirkt der Erreger bei subkutaner und intravenöser Spritzung wie der B. suisepticus. Bei Menschen verursacht der Geflügelcholerabazillus meist nur lokale Erkrankungen (bei Substanzverlusten kleine Abszesse!). Verendetes bzw. notgeschlachtetes Geflügel ist vielfach von Menschen ohne Schaden genossen worden, gelegentlich tritt Erbrechen und Darmkatarrh ein (Ekel, toxische Eigenschaften des Erregers?). Ein einwandfrei festgestellter Fall von Geflügelcholera des Menschen ist wahrscheinlich durch Infektion beim Reinigen von Ställen erkrankter Hühner zustande gekommen.

Für kleinere Haus- bzw. Versuchstiere sind die Erreger fast aller Krankheitsformen hoch pathogen (besonders für Mäuse, Kaninchen und Tauben, auch Meerschweinchen bei intraperitonealer Impfung). Tod gewöhnlich in 9—48 Stunden an Septikämie. Fütterungsversuche fallen bald negativ, bald positiv aus. Ratten sind nur intraperitoneal zu infizieren.

Tauben erliegen jedem Modus der Infektion mit Schweineseucheerregern, Gänse, Krähen und Sperlinge wurden erfolgreich mit ihm gefüttert. Hunde können der Infektion mit Wild- und Rinderseuche erliegen, Hühner und Enten sind refraktär. Gegen den Erreger der hämorrhagischen Septikämie der Schafe erweisen sich Hunde resistent, Ratten, Enten, Hühner und Tauben sowie Vögel sind subkutan schwer zu infizieren. Der Bazillus der Renntierseuche ist für Schafe, Hunde und Tauben pathogen. Meer-

schweinchen, Hühner (und Rinder) sind anscheinend weniger empfindlich. Der B. cuniculisepticus ist für Tauben und besonders Hühner sehr virulent. Katzenseuche: Tauben sterben in weniger als 20 Stunden; der Erreger ist tödlich auch für Ratten.

i) Giftbildung.

Echte Toxine sind nicht vorhanden, keimfreie Filtrate jüngerer Kulturen sind ungiftig; in älteren Kulturen entstehen Endotoxine (8—10 mg töten Mäuse und Meerschweinchen). Letztere erzeugen bei Tauben und Hühnern Schlafsucht. Die Toxizität ist unabhängig von der Virulenz.

k) Immunität.

Überstehen der Infektion hinterläßt mehr oder weniger lang andauernde aktive Immunität (z. B. ansteckende Lungenbrustfellentzündung der Ziege). Gegenüber den einzelnen Erregern besteht wechselseitige Immunität, die zu erzielen ist durch Behandlung mit abgeschwächten Kulturen; der Immunzustand ist schon 4—8 Tage nach der Behandlung nachzuweisen und soll erblich sein.

Aus der wechselseitigen Immunität ist auf die Identität der Erreger geschlossen worden. Nach neuerer Auffassung haben Geflügelcholera-, Schweineseuche-, Wild- und Rinderseuche- und andere Erreger den gleichen Stamm, aus dem sich die einzelnen pathogenen Arten durch Anpassung an verschiedene Tierspezies differenziert haben.

Auch die passive Immunität wird bei Bekämpfung der hämorrhagischen Septikämie praktisch verwandt (s. individuelle Schutzimpfung). Die Lehre von der Polyvalenz spielt dabei eine gewisse Rolle, da sich gezeigt hat, daß in einem Bestande hochwirksam befundene Impfstoffe im anderen versagen. Bei der Behandlung der Immuntiere zwecks Serumgewinnung bzw. der Bereitung der Lymphe und anderer Präparate werden daher möglichst viele Stämme verwandt, um polyvalente Schutzstoffe zu erhalten. Monovalente Sera oder Lymphen sind wenig im Gebrauch.

Serodiagnostik.

Praktisch-diagnostisch hat kein Verfahren Bedeutung bekommen. Einzelne im Handel befindliche Immunsera besitzen präzipitierende Eigenschaften gegenüber Reinkulturextrakten, was diagnostisch für die Zwecke der sogenannten Thermopräzipitation verwandt worden ist und bei Schweineseuche angeblich zu Erfolgen geführt hat, bei Geflügelcholera nicht. Die ablenkenden Eigenschaften der Immunsera stehen fest, sind auch (ebenso wie die Agglutinine) zum Nachweis der Sekundärinfektion bei Brustseuche gebraucht worden. Die Agglutination gegenüber Schafseptikämiebazillen mit Immunserum ist geprüft und hat positive Ergebnisse, auch gegenüber den Erregern der septischen Pneumonie (100 000fache Verdünnung), gezeitigt; Geflügelcholera-, Wild- und Rinderseuche-, Schweineseuchebakterien werden nicht beeinflußt. Aus den Ergebnissen ist auf Artverschiedenheit der einzelnen Typen geschlossen worden. Weitere Versuche zur Feststellung von Bakteriolysinen gegenüber dem B. equisepticus sind zweifelhaft ausgefallen.

l) Aktive und passive Immunisierung.

Beide Verfahren sind im speziellen nicht genügend ausgebaut und angewandt. Lediglich bei der sogenannten Schweineseuche finden sie breitere Anwendung, versprechen aber besonders für andere Krankheiten große Erfolge. So ist die aktive Immunisierung gegen die hämorrhagische Septikämie der Schafe sowohl in bedrohten als auch schon verseuchten Herden mit bestem Erfolge gebraucht (Pfeiler), ebenso bei septischer Pneumonie der Kälber an-

gewandt worden. Die passive Immunisierung wird gegen die gleichen Krankheiten, ferner bei Geflügelcholera angewandt, wo aktive Immunisierungen noch nicht zu den gewünschten Erfolgen geführt haben.

Spezifische Therapie.

Bei Schweineseuche wird sowohl Heilserum als auch Lymphe bzw. Bakterienextrakt (polyvalente Sera von Ostertag-Wassermann, bivalentes Serum von Klett-Braun [Geflügelcholera gewisse Heilwirkung, ist ebenso wie Schutz oft ausbleibend], Heillymphe: Suptol-Burow und andere Präparate) angewandt. Die Serumbehandlung ist bei akut verlaufenden Fällen am Platze, in chronischen mehr die mit Bazillenextrakten. Bei Wild- und Rinderseuche ist möglicherweise eine Heilwirkung von Anwendung großer Dosen Heilserum zu erwarten.

Bei vielen Seren ist die Herstellungsweise unbekannt geblieben, für die meisten keine staatliche oder anderweitige Prüfung ihres Wertes vorgesehen.

5. Spezielle Epidemiologie.

Ursprüngliche Heimat der Seuche.

Die Schweineseuche ist anscheinend in allen Erdteilen heimisch gewesen, sie hat ihre weiteste Verbreitung in Mitteleuropa, Schweden, Rumänien und den Niederlanden; ihr Charakter hat sich im Laufe der Zeit gemildert; sie herrscht heute nach der noch allgemein gültigen Anschauung vorwiegend in chronischer Form.

Die Wild- und Rinderseuche wurde 1878 zuerst in der Umgebung Münchens bei Dam- und Schwarzwild, später beim Rindvieh in Oberbayern, dann im übrigen Deutschland und anderen europäischen Ländern beobachtet, ferner in Nordamerika, Indochina, auf den Malayischen Halbinseln, Philippinen und Java. Die Büffelseuche wurde 1816 zuerst in Italien und später in Ungarn, Ostasien (Verwechselung mit Rinderpest), die Renntierseuche 1912 zuerst im nördlichen Schweden gesehen. Die ansteckende Lungenbrustfellentzündung der Kälber war bereits um 1860 bekannt und wurde zuerst in Holland genauer studiert (Poels). Eine gleichartige Krankheit herrscht bei Ziegen besonders in Anatolien (hauptsächlich bei Kitzen). Die hämorrhagische Septikämie der Schafe wurde in Deutschland wohl schon zu Anfang des 19. Jahrhunderts beobachtet (Schnupfen der Schafe, Katarrhalfieber). In neuerer Zeit ist sie häufig im östlichen Deutschland, auch in der Provinz Sachsen. Verbreitet ist sie ferner in Frankreich, Argentinien, Ungarn (gleichzeitiger Ausbruch der Schweineseuche), Belgien, England und der Türkei. Die Geflügelcholera ist wahrscheinlich zuerst in der Lombardei, Ostindien und Frankreich beobachtet. In Deutschland fand sie ihre Ausbreitung durch Geflügelimporte aus Rußland, Polen und Galizien; Süddeutschland ist durch serbisches, italienisches und ungarisches Geflügel verseucht worden. Die Frettchenseuche hat im vorigen Jahrhundert mehrfach in der Gegend von Halle, die Katzenseuche im östlichen Böhmen verheerend gewirkt.

Wege der Verschleppung des Keimes, lokale Entstehung der Seuche.

Die Verschleppung der Schweineseuche in seuchenfreie Bestände ist selten. Die lokale Entstehung ist in Zusammenhang zu bringen mit besonderen dispositionellen Verhältnissen, Verbreitung durch den Handel usw. Die Verschleppung der Wild- und Rinderseuche erfolgt durch Wild, auch durch Häute, Fleisch und andere Rohstoffe erkrankter Tiere. Möglicherweise bestehen auch Beziehungen zur septischen Pneumonie der Kälber (gleichzeitiges Auftreten mit dieser!). Die Ausbreitung der Geflügelcholera geschieht nicht selten durch Geflügelausstellungen mit mangelhafter fachmännischer Beaufsichtigung.

a) Direkte Infektion (Keimträger).

Die Infektion durch Keimträger ist die häufigste. Die Verbreitung der Geflügelcholera geht z. B. durch Tauben, Sperlinge, Vögel, Bruthennen, Zuchthähne, Verkauf von notgeschlachtetem Geflügel vor sich; für die Schweineseuche wird Ausbreitung durch Bazillenträger vielfach angenommen.

b) Mittelbare Infektion.

Bei Schweineseuche, Wild- und Rinderseuche, hämorrhagischer Septikämie der Schafe wird die Verbreitung auch durch Wasser und Nahrungsmittel behauptet. Die Verfütterung des Heues bestimmter Wiesen (Wilna-Wiesen bei Bromberg) soll die Wild- und Rinderseucheerkrankungen hervorrufen. Insektenstiche sollen für die Entstehung der gleichen Krankheit, auch der Büffel- und Renntierseuche Bedeutung haben! In Dermanyssusmilben von geflügelcholerakranken Tieren sind virulente Bazillen gefunden worden. Verschleppung der Geflügelcholera durch Personen (Anhaften der Exkremente an Stiefelsohlen) ist erwiesen.

Zeitliche und örtliche Disposition.

Das Vorkommen der Erreger, beispielsweise im Erdboden, schafft besondere dispositionelle Verhältnisse; bei der Schweineseuche auch das Herrschen kalter Winde, der Eintritt kälterer Jahreszeit usw. Die Wild- und Rinderseuche und Geflügelcholera treten vorzugsweise im Sommer auf, teils sporadisch, teils enzootisch, die Büffelseuche hauptsächlich während der Weidezeit; sie bleibt gewöhnlich auf die Gegenden beschränkt, wo Büffel gehalten werden. Ähnlich wie bei der Wild- und Rinderseuche liegen die Verhältnisse bei ansteckender Lungenbrustfellentzündung der Kälber. Die hämorrhagische Septikämie der Schafe tritt besonders während der Lamm-(Empfänglichkeit der Jungtiere!) und Entwöhnungszeit (Februar bis Juni) auf. Tiefe, sumpfig gelegene Gegenden werden am meisten heimgesucht. Das Auftreten der Seuche ist dort sehr heftig, das Erlöschen selten! Die Renntierseuche herrscht vornehmlich im Hochsommer, die meisten Todesfälle ereignen sich auf fetten, frisch gewachsenen Wiesen. Die Katzenseuche wird wieder besonders im Winter beobachtet.

6. Prophylaxe.

a) Allgemeines.

Erstes Erfordernis in prophylaktischer Hinsicht ist die Quarantäne von Ankaufstieren, ferner die sofortige Absonderung Gesunder von Kranken, Desinfektion verseuchter Stallungen, der Streu, Krippen usw., sorgfältige Vernichtung der Kadaver. Daneben sind bei den Krankheiten, die nicht rein septikämischen Charakter tragen, wie der ansteckenden Lungenbrustfellentzündung der Jungtiere, die Geburten in besonderen Stallungen, eventuell im Pferdestall vorzunehmen; bei neugeborenen Kälbern und Fohlen muß die Nabelpflege einsetzen! Allgemeine hygienische Maßnahmen, Abhärtung durch Haltung im Freien, Weidegang ergänzen diese speziellen Bekämpfungsvorschriften. Die Verfeinerung der Rassen ist zu vermeiden; für trockene, saubere, warme, gut zu lüftende Ställe, ohne Zementboden oder mit Bohlenbelag und abwechselungsreiches Futter von einwandfreier Herkunft ist Sorge zu tragen. Die Beseitigun g der Kümmerer und Huster sowie von Tieren mit chronischem Darmkatarrh hat unter allen Umständen zu erfolgen.

b) Individuelle Schutzimpfung.

Schweineseuche. Bei dem wenig gefährlichen Charakter, den die Seuche heute hat, ist eine Serumschutzimpfung kaum angezeigt. Die Bekämpfung der sekundären Infektionen mit ovoiden Bazillen bei Schweinepest auf der Grundlage von

gegen diese gerichteten Impfstoffen ist ohne Einfluß auf den Verlauf der Erkrankungen (Pfeiler).

Vielfach wird die aktive Immunisierung bei sogenannter chronischer Schweineseuche angewendet (durch Senföl sterilisierte, nicht filtrierte Schüttelextrakte aus 48stündigen Kulturen; einfacher Sterilisation von Agar- oder Bouillonkulturen durch ½% Phenol in 24 Stunden, Schütteln überflüssig; andere Impfstoffe ähnlicher Zubereitung); die Agressin-Immunisierung ist praktisch aufgegeben. Die passive Immunisierung geschieht mit Serum von Pferden, die zunächst abgetötete, dann allmählich steigende Dosen ($^{1}/_{100}$ Öse) lebender Kultur erhalten haben. Eventuell werden verschiedene Tierspezies für die Serumgewinnung benutzt oder auch Mischserum gegen Schweineseuche und Geflügelcholera (Septicidin, Klett-Braunsches Serum).

Der Mindesttiter für polyvalente (multipartiale) Sera ist 0,01 ccm bei Infektion mit 10facher tödlicher Dosis. Die passive Schutzdauer beträgt 3—4 Wochen. Die Erfolge sind meist nur dort gute, wo auch sonst in hygienischer Beziehung vorgesorgt wird. Die Impfung der Ferkel geschieht in den ersten Lebenstagen und wird eventuell vor dem Absetzen wiederholt. In einzelnen Beständen, wo vorher 50—70 % oder mehr Ferkel zugrunde gingen, soll die Zucht nach Ausführung der Impfung wieder rentabel geworden sein. Eventuell ist die Schutzimpfung mit Immunserum und Bazillenextrakten oder Vakzine vorzunehmen. Auch die Immunisierung der tragenden Sauen (Mutterimpfstoffe, Bazillenextrakt 10 ccm, 16—20 Tage vor dem Ferkeln) wird empfohlen. Die Übertragung der Immunität ist jedoch nicht erwiesen.

Wild- und Rinderseuche. Eine Impfung erfolgt in Europa nicht, ist jedoch in Indien gebräuchlich. Am wirksamsten hat sich die Simultanimpfung mit Serum (gewonnen durch subkutane Impfung von Rindern und Büffeln) und Kultur erwiesen. Die Impfung ist nicht ungefährlich. Ferner werden Impfungen mit thermisch beeinflußten Bakterien (aktive Immunisierung) und sterilisiertem Pleuraexsudat (Aggressine) vorgenommen. Als Impfstoff dienen auch durch Immunserum sensibilisierte, dann bei 60° abgetötete Kulturen. Die Verluste betragen bis zu 28 % gegen 100 % bei nicht vorbehandelten Tieren. Die Vakzination mit großen Dosen abgetöteter Kulturen dürfte zu sicheren Erfolgen führen, ohne Gefahren in sich zu bergen.

Büffelseuche. Der Impfstoff (Kulturen) wird durch Taubenpassage abgeschwächt. Virushaltiges Blut (dreimalige Injektion von je 0,1 ccm) erzeugt aktive Immunität. Ferner werden Kulturen bei 30—32° unter Luftzutritt gezüchtet und als Impfstoffe gebraucht. Diese sollen Schafe und Büffel schützen. Auch die Mischung von Immunserum und Kultur (20 ccm Serum + 2 ccm Kultur) oder gleichzeitige subkutane Injektion von Serum und $^{1}/_{8}$—$^{1}/_{2}$ ccm nicht abgeschwächter Kultur wird angeraten. Serumtiter: 20 ccm müssen 1½ Jahre alte Kälber gegen die 24 Stunden später erfolgende Infektion mit 2 ccm Kultur (doppelte tödliche Dosis) schützen. Das Serum wird auch von Eseln gewonnen (15 ccm Serum + 0,5 ccm Kultur, 10—12 Tage später nochmals Serum und 1 ccm Kultur). Die Erfolge sind sehr befriedigend. Auch die rein aktive Immunisierung mit Kulturen, die 5 und 2 Tage bei 42,5° gehalten waren, wird angewandt. Nach der Impfung sind keine Todesfälle mehr aufgetreten.

Ansteckende Lungenbrustfellentzündungen bei Kälbern und anderen Tieren. Sowohl Immunsera von Pferden und Rindern als auch die Vakzination sind erfolgreich angewandt (Vakzine aus Krankheitserregern des betreffenden Stalles, Pfeiler). Ebenso werden polyvalente Sera hergestellt.

Hämorrhagische Septikämie der Schafe. Polyvalente Impfstoffe (Lignières), sowie Impfung mit Serum und Extrakt üblich; nach 4—6 Wochen wird die Extraktimpfung wiederholt. Karbolvakzine (Pfeiler) hat sich bestens bewährt, auch bei Impfung in infizierten Herden. Dosis: 5—10 ccm.

Die Frage der Immunisierung gegen Katzenseuche durch Vakzination ist nicht gelöst, da Kontrollen nicht erkrankten (Pfeiler).

Geflügelcholera. Für die Methode Pasteur (aktive Immunisierung) dienen auf zwei verschiedene Virulenzgrade durch Stehenlassen an der Luft allmählich abgeschwächte Impfstoffe; das Verfahren hat sich praktisch nicht bewährt (beträchtliche Verluste, Schutzwirkung nicht genügend sicher). Die passive Immunisierung erfolgt mit Serum, das hauptsächlich von Pferden (subkutane Injektionen virulenter Kulturen) gewonnen wird. 2—5 ccm schützen Kaninchen, Gänse, Enten, Hühner und auch Tauben gegen in 6—12 Stunden tödlich wirkende kutane oder subkutane Infektion mit virulenten Erregern. Applikation: Unter die Brust- oder Nackenhaut, in den Brustmuskel. Der Schutz

beginnt nach 24 Stunden, die Dauer beläuft sich auf etwa 2—3 Wochen. Die Anwendung erfolgt nur in bereits verseuchten oder unmittelbar betroffenen Beständen. Versucht worden ist die Verstärkung des Serumschutzes durch Verabfolgung von komplementhaltigem Pferdenormalserum (0,5—4 ccm Immun-, 1—8 ccm Normalserum). Die Erfahrungen sind widersprechend. Wegen Verwendung von Septizidin s. unter Schweineseuche. Andere Präparate: Galloserin, Gans, Piorkowski, Gallin, Kopenhagener Serum u. a.

Die passiv-aktive Immunisierung ist bisher ohne Bedeutung geblieben.

7. Gesetzliche Bestimmungen.

Veterinärpolizei.

In Deutschland sind die Wild- und Rinderseuche, Geflügelcholera, dgl. die Schweineseuche, soweit letztere mit erheblichen Störungen des Allgemeinbefindens (s. Vorbemerkungen zu § 259 B.-A. V.-G.) der erkrankten Tiere verbunden ist, anzeigepflichtig*).

Der chronischen Schweineseuche eigentümliche Veränderungen der Brustorgane allein fallen nicht unter den gesetzlichen Begriff der Schweineseuche. Die weiteren Vorschriften über Ermittelung, Schutzmaßregeln und ihre Aufhebung, Desinfektion bei Schweineseuche werden in den § 259—276 B.-A. V.-G. unzweckmäßigerweise mit Schweinepest zusammen abgehandelt. Die gleichen Bestimmungen gelten in Preußen, jedoch ist die Bekanntmachung des Ausbruches der Schweineseuche „auf ortsübliche Weise oder im Amtsblatt“ nicht nötig, die Bestimmungen sind also noch weiter eingeschränkt; ferner sind Erleichterungen für Ausfuhr ansteckungsverdächtiger, fetter, schlachtreifer Schweine (bei bloßem Ansteckungsverdacht veterinär-polizeiliche Maßnahmen überhaupt nicht anzuwenden!) vorgesehen.

Wild- und Rinderseuche: In Deutschland sind im allgemeinen dieselben Maßnahmen wie bei Milzbrand und Rauschbrand (vgl. § 94 bis 109 B.-A. V.-G. und [Preußen] V.-A. V.-G. [viehseuchenpolizeiliche Anordnung]) vorgesehen.

Die Schutzmaßregeln bestehen in Absonderung kranker oder der Seuche verdächtiger Tiere; wenn diese nicht durchführbar, in Sperre des Stalles oder sonstigen Standortes, eventuell Bewachung auch der Kadaver, unschädlicher Beseitigung und Desinfektion (Vorschriften der Anweisung für das Desinfektionsverfahren bei Viehseuchen). Besondere Vorschriften bestehen noch für die sogenannte Nachprüfung des amtstierärztlichen Gutachtens (s. unter Materialentnahme für Untersuchungsämter). Entschädigung der Viehbesitzer seitens der Provinzialverbände in der Gesamthöhe des Wertes gefallener Tiere (§ 9, Preuß. A.-G. zum V.-G.) wird von dieser Nachprüfung abhängig gemacht.

Geflügelcholera: Auch in Österreich-Ungarn ist die Anzeigepflicht vorgesehen.

Die Maßnahmen sind die üblichen (s. § 289—298 B.-A. V.-G.): Sperre des Gehöftes bzw. größerer Gebietsteile, Aufsicht über den Verkehr mit Geflügel, Bekanntmachung in ortsüblicher Weise (Tafel!), Absonderung kranken und verdächtigen Geflügels, unschädliche Beseitigung der Kadaver, Fernhaltung des Geflügels von öffentlichen Wegen und Wasserläufen, Desinfektion. Die Aufhebung der Schutzmaßregeln erfolgt entweder nach dem Verenden, der Tötung oder Entfernung des ganzen Geflügelbestandes oder, wenn 2 Wochen nach Beseitigung oder Genesung kranker oder verdächtiger Tiere eine Neuerkrankung nicht vorgekommen ist und in beiden Fällen die Desinfektion ausgeführt und abgenommen worden ist.

Für andere Seuchen bestehen keine Vorschriften.

---

*) Die Bestimmungen des neuen V.-G. für Schweineseuche sind wesentlich milder als die des alten, da die veterinärpolizeiliche Bedeutung der Schweineseuche früher u. a. auf Grund nicht genügend geklärter ätiologischer Verhältnisse (Verwechselung mit Schweinepest, Ferkeltyphus) weit überschätzt wurde.

Forensische Bestimmungen.

Schweineseuche gilt bei Nutz- und Zuchttieren als Hauptmangel mit einer Gewährfrist von 10 Tagen, nicht dagegen bei Schlachttieren.

Sanitätspolizeiliche Bestimmungen.

Schweineseuche. Nach § 33 B.-B.-A. (Ausführungsbestimmungen zum Reichsfleischbeschaugesetz) ist der ganze Tierkörper untauglich bei erheblicher Abmagerung oder schwerer allgemeiner Erkrankung. Bedingt tauglich ist nach § 37 der ganze Tierkörper, wenn die genannten Veränderungen nicht vorliegen und insoweit es sich nicht nur um schleichende, ohne Störung des Allgemeinbefindens verlaufende Erkrankung oder um Überbleibsel (Verwachsungen, Vernarbungen, eingekapselte, verkäste Herde oder dgl.) handelt. Bei nicht unter Allgemeinstörungen verlaufender Schweineseuche oder bloßen Überbleibseln sind nur die veränderten Teile untauglich, das übrige tauglich.

Bei Wild- und Rinderseuche ist die Schlachtung verboten (§ 9 B.-B.-A.).

Geflügelcholera. Das Fleisch notgeschlachteter Tiere ist als hochgradig verdorben anzusehen (untauglich), wenn die Muskulatur auffällig verfärbt ist. Fehlen solche Veränderungen, so ist der Verkauf nach vorheriger Kochung unter Deklaration zulässig (§ 10 des Nahrungsmittelgesetzes).

Für andere Seuchen sind keine besonderen Vorschriften erlassen, die Beurteilung erfolgt nach den allgemeinen Gesichtspunkten des Fleischbeschaugesetzes und der Bestimmungen der B.-B.-A.

Schweinerotlauf.

Von

W. Pfeiler,

Vorsteher des Tierhygienischen Institutes zu Bromberg.

1. Geschichtliches.

Zur Unterscheidung gegen durch andere Mikroorganismen verursachte erysipelatöse Prozesse, die hauptsächlich beim Menschen vorkommen, und mit Rücksicht auf die morphologischen Verhältnisse des Erregers wird die meist seuchenhaft auftretende, durch den Bazillus rhusiopathiae verursachte Schweinekrankheit „Stäbchenrotlauf“*) genannt.

Die Krankheit wurde früher, ehe die Ätiologie der Infektionskrankheiten der Schweine geklärt war, mit Milzbrand, Schweineseuche, Schweinepest, septikämischen Erkrankungen anderen Ursprungs, Vergiftungen u. a. für identisch gehalten. Auch die Eggelingsche Beschreibung des klinischen und anatomischen Bildes der Schweineseuche und des R. (1862) ermöglichte nach Abtrennung des Milzbrandes vom R. eine sichere Unterscheidung der eben genannten Krankheiten noch nicht.

Das Hauptverdienst in der Frage hat Löffler, indem er 1882 (Juli bis Nov.) den Erreger des R. und wenige Monate später den der Schweineseuche entdeckte. Ein weiteres, für die Behandlung des R. bedeutsames Ergebnis der Untersuchungen Löfflers ist die 1886 veröffentlichte Feststellung der Immunität von Kaninchen, die die R.-Infektion überstanden haben.

Um die Bekämpfung der Seuche haben sich besonders Pasteur (1883), Emmerich gemeinsam mit Di Mattei und Mastbaum, Lorenz und Leclainche verdient gemacht (s. Immunität). Die Zugehörigkeit des Nesselfiebers zum R. wurde von Lorenz, Jensen u. a. erkannt, die kulturellen und pathogenen Eigenschaften des Erregers sind genauer von Kitt, Preiß, Marcus u. a. studiert worden.

2. Morphologie.

Der Erreger ist ein in der Regel feiner, gerader oder leicht gebogener, sporenloser, unbeweglicher, stark gramfester Spaltpilz. Seine Größe wird herkömmlich mit 1—1,5 μ Länge und 0,2—0,4 μ Dicke angegeben, jedoch finden sich sowohl in Organen als auch Kulturen verschieden lange und dicke Formen.

In Kulturen, aber auch Organen erscheint der Bazillus oft gekörnt gefärbt, auch gerade oder gebogene Fäden werden, besonders in den endokarditischen

---

*) R. = Rotlauf.

Wucherungen, dort förmliche Geflechte bildend, beobachtet. In mit wässerig-alkoholischen Anilinfarbstoffen gefärbten Organpräparaten ist er leicht zu übersehen, daher sind Grampräparate unter Gegenfärbung mit Safranin oder Eosin (1%ig, wässerig) oder zehnfach verdünnter Karbolfuchsinlösung (nur überschichten, sofort abschwappen) zu empfehlen. Die Bazillen sind in Organen oft zu zweien oder mehreren hintereinander oder in Häufchen gelagert, ebenso trifft man sie in großen Mengen in den Leukozyten (Vorfärbung mit Pikrokarmin, dann Gram). Die Leukozyten zerfallen meist, der Zelleib scheint von den Bazillen zerstört zu werden (keine Phagozytose).

3. Kulturelles Verhalten.

Der R.-Bazillus wächst leicht auf den gebräuchlichen Nährböden bei Zimmertemperatur sowohl aerob, als anaerob. Anaerob zeigt sich unter Umständen sogar besseres Wachstum (fakultativer Aerobier). Das Wachstum ist fein und zart.

Charakteristisch ist die Entwicklung in Gelatine, besonders im Stich. Es werden zwei Typen unterschieden: Der erste ursprüngliche verflüssigt die Gelatine nicht, wächst den Stichkanal entlang, breitet spitzig-strahlige Fortsätze aus (Gläserbürstenform); auch rundliche, weißliche bis gelbbraune Kügelchen ohne borstenartige Züge kommen vor (Stammeseigentümlichkeit, Fundortsvarietäten, Verschiedenheiten des Nährbodens. Salzsäurezusatz [0,8%] zu der bis zum Phenolphthaleinpunkt neutralisierten Gelatine begünstigt das Wachstum und die Gläserbürstenform.) In älteren Kulturen entsteht infolge geringgradiger Verflüssigung und Verdunstung eine trichterförmige Einziehung der Oberfläche. Auf der Platte erscheinen Typen dieser Art wie kleine, graue Punkte. Mikroskopisch sieht man bei dichter Aussaat schwarzgraue Kolonien vom Aussehen verästelter Knochenzellen, bei dünner Aussaat runde Kolonien, aus deren Zentrum eine große Zahl von Ausläufern wächst (schnörkelförmiger Typus, Wurzelgeflechte). Letztere sind zuweilen nur in geringer Zahl vorhanden oder fehlen auch.

Die zweite Art, die mutierte, verflüssigt Gelatine schnell. Das Wachstum ist den Stichkanal entlang fein, wolkig. Plattenkulturen zeigen ganz feine, graublaue, durchsichtige, knapp mit blosem Auge merkliche, nach der Tiefe zu zarte, pinselförmige Kolonien (kleines, schneeflöckchenähnliches Myzel wie bei den Streptotricheen). Bei viel Platz findet auch größere Ausbreitung und in der Umgebung solcher Kolonien Verflüssigung statt (Bild des Bläschens). Mikroskopisch erblickt man kaum merkbare, neblige Kolonien, deren zartes Geflecht sich auf der Oberfläche verliert [Übergang der schnörkelförmigen Art in die nebelfleckartige bei längerer, durch Agarzüchtung unterbrochener Kultur auf Gelatine und durch Taubenpassage].

Auf Schrägagar entstehen bei 37° C binnen 24 Stunden feine, bläulich durchscheinende, tautropfenähnliche, zuweilen kaum sichtbare und sich bei dichtem Wachstum nicht mehr vergrößernde Kolonien (ähnlich denen der Streptokokken) von strukturlosem Bau. Oder die Kolonien sind im Zentrum flach konisch, an den Rändern mit einem dünnen, glatten Saum versehen.

Auf Kartoffeln kein Wachstum, auf erstarrtem Blutserum bilden sich punktförmige, farblose, bis weißlich-graue Kolonien. In neutraler oder leicht alkalischer, peptonhaltiger Bouillon entsteht nur leichte Trübung, keine Häutchen- oder Flockenbildung. Nach 2 Tagen Klärung, am Boden weißgrauer, etwas kohärenter Satz. Kulturen in größeren Kolben entwickeln in den ersten Tagen stinkenden Geruch nach Schwefelwasserstoff. Indol und Hämolysine werden nicht gebildet. Zusatz von Hammelserum (0,1%) bzw. Traubenzucker (0,2%, kein Gas) begünstigt das Wachstum quantitativ. Zuckerkulturen sollen infolge Säurebildung für Mäuse avirulent werden.

In Milch findet keine Gerinnung statt.

Resistenz. Verhalten gegen Desinfizientien.

Die Widerstandsfähigkeit der R.-Bazillen gegenüber schädigenden Einflüssen beruht mit Wahrscheinlichkeit auf dem Vorhandensein einer wachsartigen, schützenden Hülle (daher relativ antiforminfest), die durch Äther zu extrahieren ist. Ätherextrahierte Bazillen verlieren ihre Gramfestigkeit.

Praktisch am bedeutungsvollsten ist die hohe Widerstandskraft des R.-Bazillus gegenüber der Fäulnis (fakultativer Saprophyt). In Kadavern hält er sich monatelang lebensfähig und virulent (280 Tage). Die Kadaver sind daher nur durch Verbrennen und Ausschmelzen unschädlich zu beseitigen. Zu Beginn der Fäulnis findet anscheinend eine lebhafte Wucherung der Bazillen in den Organen statt.

Eintrocknen tötet die R.-Bazillen allmählich ab. Dem Tageslicht ausgesetzte Objektträgerausstriche erwiesen sich für Mäuse 14 Tage, im Dunkeln aufbewahrte 3 Wochen lang infektiös. Bei 37° sind R.-Bazillen 31 Tage, in direktem Sonnenlicht 12 Tage lebensfähig. Letzteres schwächt die Virulenz. Erwärmung auf 70° tötet in spätestens 5 Minuten. Ältere Kulturen sind bisweilen resistenter als jüngere. $2\frac{1}{2}$stündiges Kochen tötet R.-Bazillen in Fleischstücken von nicht über 15 cm Dicke ab.

Kochsalz in Substanz wirkt auf Kulturen langsam abtötend, in konzentrierter Lösung etwas schneller, Pökellake ist ungleich wirksamer.

Zweimaliges kürzeres oder 2 Wochen fortgesetztes intensives Räuchern vernichtet R.-Keime in gepökeltem Fleisch von nicht über $2\frac{1}{2}$ kg Schwere.

Chlorkalk 1%, Soda 5%, Eisenvitriol 3%, Kupfersulfat $\frac{1}{4}$%, Sublimat $\frac{1}{10}$%, Karbolsäure, Kreolin und Lysol in den üblichen Konzentrationen, Antiformin 5% (15 Sekunden), Formalindämpfe (4 Stunden) töten R.-Bazillen ab.

4. Verhalten zum Körper.

a) Eingangspforten.

Nach der allgemein herrschenden Ansicht spielt die Futter- oder Trinkwasserinfektion die Hauptrolle bei der Ausbreitung der Seuche. Die Bazillen wirken vom Dünndarm, und zwar anscheinend von der unverletzten Schleimhaut aus.

Verletzungen derselben (Echinorrhynchen, Askariden) begünstigen möglicherweise die Infektion. Wahrscheinlich gehen auch Infektionen von den Lymphfollikeln der Rachenhöhle oder überhaupt von den Schleimhäuten aus vor sich. Die Bedeutung kutaner Infektionen (Reiben, Beißen) wird von einzelnen Autoren für wichtiger gehalten, als die der intestinalen (Bedeutung der Insektenstiche, Infektionen durch mit Kot besudelte Peitsche!).

b) Disposition.

Die bloße Aufnahme von R.-Bazillen bedingt noch nicht die Erkrankung. Ungleiche Virulenzqualitäten, das Fehlen oder Vorhandensein von Verletzungen der Haut bzw. Schleimhäute, endlich aber noch andere prädisponierende Momente geben bei der fakultativ-parasitären Natur des Erregers die Ursache für die Erkrankung bzw. das Ausbleiben derselben von Fall zu Fall ab.

Die Prädisposition ist im allgemeinen bei Tieren unter 3 Monaten geringer und erhöht sich um diese Lebenszeit (Absetzen der Ferkel). Hohe Tagestemperaturen, Bahntransporte und ähnliches begünstigen den Ausbruch (Auftreten in den Sommermonaten!), ebenso Erkältung, Haltung in unsauberen Ställen, fehlerhafte Fütterung (Mangel an Kalksalzen im Futter), Verweichlichung durch Inzucht oder Verfeinerung der Rasse. Doch haben Edelschweine (englische Rasse) bei sachgemäßer Haltung ungefähr die gleiche Disposition wie das Landschwein.

c) Inkubation.

Bei spontaner, sowohl als künstlicher Infektion des Schweines durchschnittlich 3—4 Tage, abhängig von der Virulenz und Menge der aufgenommenen Erreger (bis zu 8 Tagen). Kürzere Inkubationszeiten (also 1—2 Tage) werden nur nach Aufnahme größerer Mengen von Abgängen, Fleischteilen und Spülwasser kranker Schlachtschweine beobachtet. Die Inkubation beim Menschen beträgt 1—4 Tage.

d) Krankheitsbild.

Die Regel ist die septikämische Form. Initialsymptome sind: Mattigkeit, verminderte Freßlust, Somnolenz, plötzlich einsetzendes Fieber (bis zu 43°). Schwellung der Augenlider, anfangs gelegentlich Erbrechen, Obstipation, später schleimiger oder blutiger Durchfall, Schüttelfrost, erschwerte Atmung, zeitweise rauer Husten (Bronchitis, Lungenödem) gesellen sich dazu. Das wesentlichste Krankheitssymptom ist die charakteristische Röte bzw. das Auftreten blauroter Flecke, die später konfluieren. Besonders betroffen ist dabei die Umgebung der Ohren und Augen, die Gegend des Halses, Bauches, zwischen den Schenkeln, an der Unterbrust. In ganz foudroyanten Fällen fehlt die Entwicklung dieses Exanthems (rouget blanc).

Tod nach 3—4 Tagen beschließt etwa die Hälfte aller Fälle, wenn keine Hilfe gebracht wird (Heilserum). Seltener erfolgt der Tod nach 5—6 Tagen oder Ausgang in völlige oder scheinbare Genesung. Die Mortalität beträgt bis zu 95% (ohne Impfschutz). Längere Krankheitsdauer als 4 Tage ist prognostisch günstig anzusehen.

Ein besonderes Krankheitsbild bilden die sogenannten Backsteinblattern (Nesselfieber). Das Allgemeinbefinden ist dabei meist nicht so schwer gestört wie beim septikämischen R., bei jungen Schweinen namentlich ist der Verlauf milde. In der Hauptsache bilden sich einzelne oder zahlreiche höher temperierte runde oder quadratische, rechteckige oder rhombische bis talergroße Erhabenheiten, die zunächst von weißer Farbe sind und hell, später dunkelrot bis violett werden, dabei kann Konfluenz der Quaddeln (Oedema urticosum) eintreten. Zu dieser Zeit setzt meist Besserung ein. Aus den Blattern kann sich auch die septikämische Form des R. entwickeln (meist tödlich).

Nach scheinbarer Genesung vom septikämischen R., sowie (seltener) den Blattern, bleiben öfter chronische Störungen (chronischer R.) zurück. Die Entwicklung solcher Tiere steht still, Abmagerung, Hüsteln, Atembeschwerden, Beschleunigung des Pulses, Zyanose der Schleimhäute, Rezidive des Exanthems stellen sich ein. Diese Erscheinungen sind teilweise durch Entstehung einer Endokarditis bedingt. Weiter leiden die Tiere an Durchfall, Ödem der Gliedmaßen, Gelenkentzündungen; steifer Gang, Geschwüre am Zahnfleisch, Lockerung der Borsten. Lähmung der Hinterhand, Nekrose der Ohren- und Schwanzspitzen, sowie umfangreicher Teile der Haut des Rückens (Panzer)! oder der Zehenglieder kommen in einzelnen Fällen zur Beobachtung. Die Abstoßung solcher Teile erfolgt unter demarkierender Eiterung.

Die R.-Endokarditis (verrucosa, Stenose einzelner Ostien) äußert sich klinisch nach anscheinender Genesung zunächst nicht. Später zeigt sich ein Nachlassen der Munterkeit, des Appetites, Liegen auf Brust und Ellenbogen (gesunde Schweine liegen gern seitlich), Hüsteln, pochender Herzschlag. Statt des einen, zumeist systolischen oder auch beider Herztöne, vernimmt man brausende oder rauhe Geräusche. Der Puls wird fadenförmig. Zyanose der tieferen Körperstellen stellt sich ein. Die Temperatur ist zeitweilig bis um 1,5° erhöht. Durchfall, kruppöse Ekzeme, Parese des Hinterteiles sind weitere Folgen des chronischen R. Wochen-, ja monatelanges Siechtum und Tod beschließen ihn meist.

e) Pathologisch-anatomischer Befund.

Septikämie bzw. Blattern, sind nur in den Hauptveränderungen voneinander abweichend, sonst sind die Veränderungen nur dem Grade nach verschieden, d. h. bei Blattern weniger ausgesprochen.

Die Haut zeigt rote Flecken, Ecchymosen, Quaddeln, Nekrosen, die Unterhaut rote Verfärbung des Speckes. Die Muskulatur ist oft unverändert, oft trübe geschwollen und wässerig durchtränkt oder von Blutungen durchsetzt. Dazu tritt akute katarrhalische, meist aber hämorrhagische, ausnahmsweise diphtherische Gastritis und Enteritis (hauptsächlich im Duodenum und Ileum), auch Erosionen entwickeln sich. Die Gefäße sind meist injiziert, subseröse Blutungen entstehen. Die follikulären Apparate der Darmwand sowie die Mesenteriallymphknoten sind hyperplastisch bzw. hämorrhagisch entzündet. Weiter entstehen kleine follikuläre Verschwärungen im Dickdarm, gelegentlich auch oberflächliche Nekrosen.

Die großen Körperparenchyme weisen trübe Schwellung auf. Hervorstechend ist meist die hämorrhagische Nephritis (beide Nieren

zeigen einen eigentümlich-braunroten, charakteristischen Farbton mit Stich ins gelbliche). Oft besteht Glomerulonephritis, auch Blutungen unter der Kapsel sind nicht selten. Die Milz ist meist mäßig vergrößert, eigentümlich dunkelbraunrot verfärbt, die Pulpa etwas über die Schnittfläche hervorquellend, aber nicht fließend. Die Körperlymphknoten sind etwas geschwollen, saftreich, oft von Blutungen durchsetzt und dunkelrot. Die serösen Häute zeigen eine geringe Transsudation klarer, wässeriger Flüssigkeit in die Pleura-, Perikardial- und Peritonealhöhle. Oft schwimmen Fibringerinnsel in der Flüssigkeit, die die Wand- bzw. Organserosen überziehen. Die Serosen sind oft von Petechien und Ecchymosen durchsetzt.

Am Herzen findet sich oft die im übrigen häufigste Veränderung beim R., nämlich eine verruköse oder ulzerierende Entzündung auf trombotischer Grundlage (Bicuspidalis, seltener Tricuspidalis, ausnahmsweise Pulmonalis betroffen). Zunächst entstehen blumenkohlähnliche Fibringerinnsel bzw. Wucherungen, auch Geschwüre (Ansiedelung des R.-Erregers auf der Klappenoberfläche*)), Ausweitung, Stenose der Herzkammern und Hypertrophie der Wand sind die Folgen. Infolge des Herzleidens entstehen gelegentlich Hydrothorax, sowie Stauungshyperämie der Lungen, Leber und Milz oder Infarkte in den Nieren. Häufig beobachtet man auch eine Herzbeutelentzündung. Die Lungen sind hyperämisch oder ödematös infiltriert, an den Rändern besteht zuweilen Atelekstase, gelegentlich finden sich Blutungen. Differentialdiagnostisch ist an Schweineseuche, Schweinepest, Milzbrand, Hitzschlag, Vergiftungen, bei Blattern auch an Pocken, bei den chronischen Formen an Endokarditiden anderer spezifischer Ursache, Rhachitis u. a. zu denken.

f) Fundstätten im Körper vor, während und nach der Erkrankung.

Der R.-Bazillus wird beinahe regelmäßig als zunächst harmloser Schmarotzer auf den Tonsillen, im Blind- und Grimmdarm gesunder Schweine, auch in der Gallenblase gefunden. Im Blute ist er bei Kranken relativ spärlich vorhanden, bei starker Infektion jedoch noch nach 40 Tagen nachgewiesen worden. Zahlreich trifft man ihn in den Leukozyten (positive Chemotaxis, tiefgreifende Schädigung der Leukozyten), der Milz, Leber und im Nierensaft (Kapillaren vollgestopft), in den valvulären Wucherungen und Lymphknoten, auch in der erkrankten Haut. Nach der Erkrankung bleibt er oft im Körper angesiedelt. Die Zahl der Bazillenträger, bzw. Dauerausscheider wird auf 50% und darüber geschätzt.

Nachweis.

Pathognostisch ist vor allem die hämorrhagische Nephritis sowie die spinngewebsähnlichen Fibringerinnsel auf den serösen Häuten. Nach heute noch allgemein gültiger Ansicht genügt ein typischer klinischer und anatomischer Befund für die Diagnose.

Nach § 277 B.-A. (Ausführungsvorschriften des Bundesrates zum Viehseuchengesetz [V.-G.] vom 7. Dezember 1911) ist für die Feststellung einschließlich des Nesselfiebers die Aufbewahrung der Kadaver oder bei geschlachteten Schweinen von Hautstücken, Magen- und Darmkanal, Gekröse, Milz und Nieren erforderlich. Von einzelnen, R.-Serum liefernden Fabriken wird mit Rücksicht auf die sogenannte Entschädigungsfrage die bakteriologische Feststellung verlangt. Einzusenden sind: Lungen (Schweineseuche, Pest, Ferkeltyphus), Herz, Milz, Nieren und Darmtraktus, insbesondere Dickdarm (Differentialdiagnose: Schweinepest und Ferkeltyphus). Die Gegenwart von gramfesten, schlanken Stäbchen vom Habitus der R.-Bazillen sichert erst die Diagnose. Bei R.-Verdacht mit negativem, mikroskopischem Befund wird empfohlen, das Material für 24 Stunden in den Brutschrank zu legen (Fäulnisresistenz, Anreicherung).

---

*) Endokarditiden beim Schwein können auch durch andere Erreger, z. B Streptokokken, bedingt sein.

Geeignet für Ausstriche ist besonders Material aus Nieren, Leber, Milz, Haut, eventuell den Lungen, bei Endokarditis auch aus den Wucherungen. Zu beachten ist die Möglichkeit der Verwechslung mit Mäuseseptikämiebazillen. Eventuell ist die Kultur auszuführen. Am zweckmäßigsten werden Agar- oder Gelatineplatten gegossen. Einzelkolonien sind eventuell im Gelatinestich zu prüfen. Die bakteriologische Untersuchung wird durch die Impfung zweier Mäuse, eventuell einer Taube mit Milz- oder Hautstückchen ergänzt. Bei negativem Ausfall der Ausstrichpräparate aus den Impftieren werden Herzblut- bzw. Milzkulturen angelegt. Die Impfmäuse sollen noch nach 10—19 Tagen sterben (Möglichkeit der Murisepticusbazilleninfektion!)

Die Beurteilung des diagnostischen Wertes der Präzipitinreaktion ist unter Serodiagnostik einzusehen.

Materialentnahme für Untersuchungsämter.

Spezielle Versandvorschriften bestehen nicht, vielmehr sind die allgemeinen Bestimmungen über den Verkehr mit Viehseuchenerregern (§ 17, Nr. 16 des V.-G. vom 26. Juni 1909, § 77 der B.-A.-V.-G.), sowie bei Eisenbahnbeförderung auch die Vorschriften der Anlage C zur Eisenbahnverkehrsordnung zu befolgen.

Größere Organe bzw. kleinere Tierkadaver, die lebende Seuchenerreger bergen oder zu enthalten verdächtig sind, müssen in starke, dichte, sicher verschlossene Behälter verpackt werden (§ 77 des B.-A.-V.-G.). Die Tierkörper oder Körperteile müssen in ein mit einem geeigneten Desinfektionsmittel durchtränktes Tuch eingehüllt und in Behälter mit aufsaugenden Stoffen (Torfmull, Kleie, Holzmehl, Watte u. dgl.) fest und derart eingebettet sein, daß ein Durchsickern von Flüssigkeit verhindert wird. Die Därme sind aufzuschneiden und zu entleeren. Verpacken in Kochsalzlösung soll die Wucherung der Kadaverflora verhüten. Einsendung im Eilpaket ist zu empfehlen.

g) Ausscheidungswege.

Die Ausscheidung geht am häufigsten durch Kot und Harn vor sich. Die Möglichkeit anderer Ausscheidung (Maulgeifer, Tonsillenbefall!) ist jedoch nicht ausgeschlossen. Bisse und Verletzungen durch andere Schweine können gleichfalls das Eindringen der Erreger vermitteln. Die Ausscheidung durch die Haut ist weiterhin möglich, da R.-Bazillen in den Quaddeln und der geröteten Schwarte, ebenso in den Nekrosen vorhanden sind.

h) Tierpathogenität.

Schweine sind verschieden empfänglich (hochgezüchtete Rassen stärker, ungünstige dispositionelle Verhältnisse). Infektion mit Kulturen ist oft nicht möglich (verschiedene Virulenz, wechselnde Empfänglichkeit, Alter der Versuchstiere). Ältere Tiere sind empfänglicher (über 50 kg Schweine wählen!). Wiederholte Passage durch den Schweinekörper steigert die Virulenz.

Wildschweine galten früher als unempfänglich.

Weiße und graue Hausmäuse sterben in 3—4 Tagen. Die Feld- und Waldmäuse sind anscheinend gänzlich immun. Bei Tauben erfolgt der Tod nach 2—4 Tagen, Passage soll Virulenz für Mäuse und Schweine heben. Sperlinge sind empfänglich, Kaninchen weniger; nach umschriebener Entzündung der Infektionsstelle tritt Heilung ein; sonst entsteht ein ausgedehntes, entzündliches Ödem (Ohr) und Septikämie. Kaninchenpassage soll Virulenz herabsetzen. Meerschweinchen, Enten, Gänse sind nicht zu infizieren; Hennen erkranken

ausnahmsweise, große Haustiere nicht (von Poels bei Polyarthritis der Schafe R.-Bazillen jedoch nachgewiesen).

Der Mensch hat eine lokale Empfänglichkeit (Verletzungen bei R.-Schutzimpfungen (Tierärzte) oder Zerlegung kranker Schweine (Schlächter). Es entstehen oft wochenlang andauernde, schmerzhafte erysipelatöse Entzündungen der Haut und Unterhaut in der Nachbarschaft der Infektionsstelle. Lymphangitis und Adenitis, eventuell Schwellung der Gelenke, sowie die Bildung roter oder blauer Flecke, bzw. Streifen auf der Haut, kennzeichnen die Erkrankung. Krankheitsdauer 1—4 Wochen oder länger. Auch das Virus des Nesselfiebers erweist sich infektiös. R.-Serum hat sich bei der Behandlung bestens bewährt. Der Genuß des Fleisches notgeschlachteter Schweine ist nach den bisherigen Erfahrungen unschädlich.

Beziehungen des R. zum Mäuseseptikämiebazillus.

1878 wurde von Robert Koch bei Untersuchungen über die Ursachen der Wundinfektionskrankheiten (Impfung von Mäusen mit faulen Fleischteilen) ein Erreger nachgewiesen, der morphologisch und kulturell mit dem R.-Bazillus übereinstimmt und als B. murisepticus bezeichnet wurde. Die Übereinstimmung wurde auch agglutinatorisch sowie im Serumschutzversuch festgestellt. Die als unterscheidend angegebenen Merkmale sind aber nicht konstant und auch bei verschiedenen R.-Bazillenstämmen vorhanden. Infektionsversuche an Schweinen fielen negativ aus und sprechen eventuell für die Verschiedenheit beider Arten. Lüpke will mit Septikämiebazillen jedoch Backsteinblattern erzeugt haben. Der Septikämiebazillus lebt im übrigen auch als Saprophyt. In faulenden Organen der verschiedensten Tierarten ist er vom 3. Tage nach dem Tode an nachgewiesen (Hochsommer). Solche Befunde liegen vor für Wild, Geflügel, Rinder, Schafe. In einzelnen Fällen spricht der unzweideutige, klinische oder anatomische Befund für die selbständige pathogene Wirkung der gefundenen Erreger.

i) Giftbildung.

Kulturfiltrate sind ungiftig, die Bazillenleiber wenig giftig, nur größere Mengen üben eine schädigende Wirkung auf den Organismus aus. Von einzelnen Autoren werden pathogen wirkende, lösliche Stoffe angenommen, die aus den Bazillen oder kranken Geweben stammen, bzw. beim Zerfall derselben frei werden. Neuerdings sind Endotoxine sichergestellt, ebenso extrazelluläre Gifte, die mehr oder weniger fest mit der Bakterienwandung verbunden sind und wohl auch in die Bouillonkulturen übergehen. Agressine sind nicht vorhanden. In frischen R.-Kadavern ist Schwefelwasserstoff in großen Mengen (direkte Schädigung, Symptome des R. ähnlich wie bei der Schwefelwasserstoffvergiftung!) nachgewiesen.

k) Immunität, passive und aktive Immunisierung.

Das Überstehen der natürlichen Erkrankung hinterläßt Immunität, gewöhnlich für die Dauer des Lebens. Versuche zur aktiven Immunisierung wurden schon vor der Reinzüchtung des Erregers durch Abschwächung des Impfstoffes angestellt (Pasteurs und Thuilliers erster schwächerer, bzw. zweiter (Taubenpassage) stärkerer Impfstoff. Einverleibung beider erfolgt im Intervall von 12 Tagen. Die dabei erzielten Erfolge waren anfänglich (1882) befriedigend, die Mortalität wurde von 20% vor der Impfung auf 1,68% herabgedrückt. Das Verfahren wurde jedoch in der Folge in Frankreich wenig angewendet (Fehlschläge: Impf-R., chronischer R., mangelhafter Schutz). In Ungarn verhältnismäßig größte Verbreitung (1,15% Verluste).

Die passive Immunisierung wurde 1891 durch Emmerich und Mastbaum begründet (Schutzstoffe aus Fleischpreßsaft von mehr-

fach mit R.-Bazillen geimpften Kaninchen). Diese ist jedoch nur von kurzer Dauer (durchschnittlich 16 Tage). Lorenz kombinierte daher (1893) das Pasteursche Verfahren der Vakzination mit der Behringschen Serumimpfung (Simultanimpfung der Praxis). Leclainche (1897) mischte Serum und Kultur (Serovakzination) und beobachtete als erster die Heilwirkung des R.-Serums.

Das Lorenzsche Serum wurde anfänglich vom Schwein genommen, später (Leclainche) auch an Rindern hergestellt. Die reine passive Schutzimpfung ohne Kultur (um Verstreuung der Keime zu verhüten) ist außer im Falle der Notimpfung nicht anzuraten. Die Erfolge der Simultanimpfung sind ziffernmäßig bewiesen, 0,16 % Impf.-R. Spätere Verluste an R. (mangelhafter Schutz) = 0,018—0,058 %.

Versuche, mit abgetöteten Bazillen zu immunisieren, wurden schon von Lorenz begonnen. Das Verfahren (Bazillenextrakte von Sandes) ist jedoch unzuverlässig. Neuerdings wird das Alessol (Sächsisches Serumwerk) zu dem gleichen Zwecke empfohlen.

Gewinnung und Wertigkeitsbestimmung des Serums.

Pferde erhalten in 8tägigen bzw. kürzeren Intervallen steigende Mengen virulenter Bouillonkulturen, zuerst subkutan, später intravenös. Anaphylaxie, Gelenk- und Herzaffektionen bedingen Verluste. Gewöhnlich erhält man nach 2—3 Monaten ein hochwertiges Serum.

Nach Marx ist nur Serum in den Verkehr zu bringen, von dem 0,015 ccm, subkutan einverleibt, eine Maus von 15 g gegen die 24 Stunden später erfolgende intraperitoneale Infektion mit 0,01 ccm 48stündiger Bouillonkultur schützt. Die Infektion kann auch gleichzeitig erfolgen. Der Mindestwert der brauchbar zu erklärenden Sera ist 100 I. E. (Immunitätseinheiten, Kontrollversuch mit Standardserum). In Frankreich, Österreich und den Niederlanden werden Tauben für die Serumprüfung herangezogen.

Mechanismus der Wirkung des Immunserums.

Ursprünglich wurde ein bakterizider Antikörper angenommen, der unter Mitwirkung der Körperzellen aktiviert wird. Bakteriolysine sind jedoch nicht vorhanden, vielmehr kommt den Leukozyten bei der Serumwirkung eine entscheidende Mitwirkung zu (Staal, opsonische, bakteriotrope Kraft), bedingt durch die Säfte und Zellen des lebenden, unter dem Einfluß von R. Immunserum stehenden Organismus. Die bakteriotrope Wirkung des Immunserums übertrifft die des Normalserums um ein Beträchtliches. Schutzfermente (im Sinne Abderhaldens) enthält das Immunserum nicht, auch keine Antiaggressine.

Serodiagnostik.

Im Immunserum sind Agglutinine in wechselnder Menge vorhanden (Pferdeimmunserum 1:10000, normales Pferdeserum 1:10 bis 3200, Rind bis 400). Es gibt Pferde- und Kaninchen-Antisera mit hohem Agglutinationstiter ohne hohen Schutzwert, nicht aber hochwertige Sera ohne hohen Agglutinationstiter. Über das Verhalten des Serums kranker Schweine ist nichts bekannt.

Die Komplementablenkung ist von Bordet und Gengou unter rein wissenschaftlichen Gesichtspunkten angewandt und von anderen Autoren zum Nachweis der spezifischen Antikörper (Schutzstoffe) im Immunserum gebraucht worden. Praktisch ist das Verfahren, auch in diagnostischer Beziehung (Verwendung von Organextrakten!), ohne Bedeutung geblieben.

Das präzipitierende Vermögen des Immunserums ist von Vanney (1910) festgestellt und durch A. Ascoli für die praktische Diagnose des R. an der Leiche, besonders im faulen Zustande, nach Analogie des Verfahrens beim Milzbrand, verwandt worden. Das Verfahren ist ohne Bedeutung, da es unspezifisch ist (Muriseptikus!) und viele Fehlergebnisse zeitigt.

l) Spezifische Therapie.

Die symptomatische Behandlung ist ohne wesentlichen Einfluß und erfolgt nach den üblichen Indikationen. Die einzig rationelle Therapie

ist, möglichst bei Beginn der Krankheit Immunserum zu injizieren (Not- oder Kurativimpfung, 3—8 fache Menge des Schutzserums s. Prophylaxe).

Dosen (subkutan, besser intravenös oder, da intravenöse Injektionen bei fetten Schweinen schwierig, intramuskulär):

Schweine bis zu 50 kg = 15—20 ccm
„ von 50—100 „ = 30—40 „
„ über 100 „ = 40 und mehr ccm.

Eventuell sind die Injektionen zu wiederholen. Die Kulturinjektion ist kontraindiziert. Die Heilwirkung wird von einzelnen Autoren bestritten (zu schwache Serumdosen, zu große Virulenz, wenig hochwertiges Serum!), von den meisten aber anerkannt; es werden bis zu 80 und 90 % der Fälle bei zeitiger Spritzung in Genesung übergeführt.

Chemotherapeutische Versuche in der Praxis liegen nicht vor, lediglich in vitro-Versuche und solche an Mäusen (Salvarsan).

5. Spezielle Epidemiologie.

Der R. ist eine fast überall da weitverbreitete Seuche, wo Kulturrassen gehalten werden. Auf unserem Kontinent ist er die häufigste Schweinekrankheit. In Deutschland kommen auf je 10 000 Schweine 30,6 % Erkrankungen. In Frankreich ist er gleichfalls weit verbreitet, ebenso in Österreich, Ungarn, Belgien, Holland, Dänemark, Rußland u. a. Der Charakter der Seuche ist in verschiedenen Ländern sowohl als auch nachbarlichen Gegenden ganz verschieden (veränderliche Virulenz, Bodenverhältnisse u. a.).

Lokale Entstehung der Seuche.

Die direkte Ansteckung erfolgt zumeist durch kranke oder umgestandene Tiere, sowie durch deren Produkte und Körperteile, infizierte Weideplätze, Äcker (mit infiziertem Dünger bestreut!) Für die Verbreitung sorgen der Hausierhandel und die Borstenviehmärkte, ferner spielen Bazillenträger und Dauerausscheider (Krankheit gelangt in bisher gesunden Beständen ohne vorhergehende, unmittelbare Einschleppung zum Ausbruch!) eine Rolle.

Die mittelbare Infektion wird durch das fakultative Saprophytentum des Erregers bzw. des Mäuseseptikämiebazillus (Bodeninfektion) begünstigt. Die Verschleppung geht weiter durch an Septikämie erkrankte Mäuse oder Mäuse und Ratten, die Fleisch oder Abfälle von infizierten Schweinen aufgenommen haben, vor sich. Ferner muß die Möglichkeit der Infektion durch stagnierendes, verunreinigtes Wasser, faulendes Fleisch, Organe, sowie die Ausbreitung entlang den Ufern freifließender Gewässer anerkannt werden. Weiter erfolgt die Verbreitung durch Metzger, Schweinehirten, Kastrierer, verunreinigte Gegenstände, Tränkeimer usw. In Fliegenmaden, die auf R.-Kadavern oder -Organen angesiedelt sind, wurden R.- bzw. Mäuseseptikämiebazillen gefunden. Stechende Insekten sind vielleicht Zwischenträger des Infektionsstoffes.

Zeitliche und örtliche Disposition.

In verseuchten Gegenden tritt der R. im Sommer mit wechselnder Heftigkeit enzootisch, nicht selten epizootisch auf. Die Seuchenfälle häufen sich mit Beginn der heißen Jahreszeit (Impfrotlauf besonders an warmen, schwülen Tagen!), um sich im Herbst zu verringern und im Winter nur sporadisch aufzutreten. Der R.-Bazillus findet wahrscheinlich nicht überall im Boden (monate- und jahrelang lebens-, wahrscheinlich auch vermehrungsfähig) die geeigneten Bedingungen für seine Vermehrung, denn nur in gewissen Gegenden ist er trotz häufig erfolgter Einschleppung stationär. Nasser, lehmiger Boden, tiefliegende Gegenden sollen günstige Entwicklungsstätten abgeben. Sandiger Boden ist verhältnismäßig ungünstig für das Fortkommen des Erregers (Krankheit in Schweden und Norwegen selten, in England nur sporadisch und in chronischer Form, in Nordamerika nur gutartiger Verlauf!). Diese Verhältnisse bedingen es, daß der R. bald mörderische Kraft entfaltet, bald als relativ gutartige Krankheit auftritt.

6. Prophylaxe.

a) Allgemeines.

Hygienische, möglichst naturgemäße Zucht und Haltung (Kulturkrankheit!) sind anzustreben. Die Ferkel sind nicht zu früh abzusetzen, Aufenthalt im Freien bei gutem Wetter, wenn möglich Weidegang verhindern das Umsichgreifen der Erkrankung. Kalte Ställe mit blankem Zementboden sind bedenklich, warme, trockene Einstreu und Bohlenbelag ein Erfordernis! Die Tiere dürfen zu hohen Temperaturen und zu dichter Haltung in den Ställen nicht ausgesetzt werden und müssen eine ihrem Alter entsprechende Ernährung erfahren.

Beim Ankauf von Schweinen, namentlich unbekannter Herkunft, ist Quarantäne, beim Ausbruch der Seuche Trennung der Kranken von den Gesunden und Aufenthalt in möglichst großen Ställen bzw. Ausläufen (Weide) notwendig (vgl. jedoch hierzu § 279 Abs. 1 B.-A. V.-G.). Die Ansteckungsgefahr (Wühlen der Schweine mit der Schnauze in der durch Kot und Harn verunreinigten Streu bzw. im Boden!) ist für die einzelnen Individuen um so mehr herabgesetzt, je weniger eng die Tiere untergebracht sind. Die betreffende Weide ist später möglichst nicht von Schweinen zu betreten. Die Unterdrückung der Seuche ist so möglich.

Weiter ist größtmögliche Reinlichkeit, insbesondere in der Behandlung der Futter- und Tränkgeschirre sowie des Düngers zu beobachten und die Desinfektion (Matten mit desinfizierender Flüssigkeit vor den Buchten und Ställen, trockene, aufsaugende Einstreu, Verwendung des außerordentliche Desinfektionskraft entfaltenden Chlortorfes) auszuführen; Dünger wird zweckmäßig durch Packung sterilisiert (§ 14 der Anlage A zu B.-A. V.-G., Anweisung für das Desinfektionsverfahren bei Viehseuchen, dort § 11, 13, 25 auch ausführliche Desinfektionsvorschriften). Die Aufnahme des Spülwassers, der Abfälle usw. notgeschlachteter Schweine ist zu unterbinden. Wenn möglich, soll eine technische Vernichtung der Kadaver erfolgen.

b) Individuelle Schutzimpfung.

Wenn Infektionsgefahr besteht oder droht, ist die Präkautionsimpfung vorzunehmen. Die allgemeine Schutzimpfung ist nur da angezeigt, wo R. alljährlich in schwerer Form auftritt. Bei gewissenhafter Ausübung der Kulturimpfung [nur durch Tierärzte, nicht Laien] ist eine Verstreuung der Keime nicht zu befürchten.

Aktive Immunisierung, Methode Pasteur: 0,12 ccm Impfstoff I subkutan am besten an Ferkel von 2—4 Monaten. Impferfolge bei älteren Tieren sind weniger günstig. Impfstoff II 12 Tage später (Schutz vor schädigenden Einflüssen nach der Impfung!) Die Tiere sind 1—2 Tage matt, ohne Appetit und zeigen zuweilen Schwäche im Hinterteil, auch eine 2—3 Tage anhaltende Temperatursteigerung um 1° höchstens. Verluste betragen bis zu 10 %. Die aktive Immunisierung ist kontraindiziert in verseuchten Beständen. Hier ist eine vorhergehende passive Immunisierung auszuführen, der die aktive dann nach 8—10 Tagen folgen kann.

Die kombinierte passive und aktive Immunisierung, Methode Lorenz, wird am besten bei 2—3 Monate alten Ferkeln vorgenommen. Der Impfschutz hält bis zur Schlachtreife im Alter von 8 Monaten an. Hochtragende Säue erhalten nur Serum (Gefahr des Abortus!). Das Serum soll nicht über $^1/_2$—1 Jahr, die Kulturen nicht über 14 Tage alt sein (Aufbewahrung an kühlem, dunklem, frostfreiem Ort, Vorsicht vor Verwendung unreiner Kulturen, übler Geruch, Explosion beim Abfeilen der Glasspitze der Kulturgläser).

Serumschutzdosis (subkutan am Grunde der Ohrmuschel oder Innenfläche eines Hinterschenkels, bzw. der Kniefalten. Größere Serummengen auf verschiedene Körperstellen verteilen!):

Schweine bis zu	25 kg	erhalten	3—5	ccm Serum
„ „ „	50 „	„	5	„ „
„ „ „	75 „	„	8	„ „
„ „ „	100 „	„	10	„ „
„ über	100 „	„	15—25	„ „ *)

Kulturinjektion entweder unmittelbar (simultan) mit anderer Spritze oder (besser) innerhalb von 5 Tagen. Dosis (anderes Ohr oder Schenkel):

Schweine bis zu	15 kg	erhalten	0,25	ccm Kultur
„ „ „	35 „	„	0,5	„ „
„ „ „	75 „	„	0,75	„ „
„ darüber		„	1,0	„ „ *)

Zuchtschweine bekommen zum Zweck der Verlängerung des Impfschutzes auf 1 Jahr 12—15 Tage nach der ersten Kulturimpfung eine zweite, doppelt so starke Dosis Kultur. Jährliche Wiederholung der Kulturgabe ist erforderlich. Die Kulturimpfung in verseuchten Beständen ist kontraindiziert, ebenso in anderweitig verseuchten Beständen (Ausbruch der Schweineseuche oder Pest!), bei Kümmerern oder fiebernden Tieren.

Als Folgen der Impfung stellen sich lokale Entzündungen, Nekrosen, Impf.-R., Backsteinblattern, Endokarditis, Septikämien (von der Impfstelle ausgehend, unreine Impfstoffe) ein. Die meisten Fabriken entschädigen Schweine, die nicht früher als dreimal 24 Stunden nach der Impfung (Impf.-R.) oder innerhalb der Schutzzeit eingehen.

Sero-Vakzination, Methode Leclainche: 1 ccm Bouillonkultur gemischt mit 9 ccm Serum. Schweine bis zu 50 kg erhalten 5 ccm Gemisch.

Für je 10 kg Mehrgewicht 1 ccm Gemisch mehr oder jedem schwereren Schwein 9,5 ccm Serum und 0,5 ccm Kultur.

Im Auslande wird die Serovakzination viel und mit Erfolg angewandt.

Gesetzliche Bestimmungen.

In vielen Ländern wird der R. seit längerer Zeit gesetzlich bekämpft. Die Maßnahmen bestehen hauptsächlich in Sperre des Seuchengehöftes, bei stärkerer Ausbreitung der verseuchten Gemeinden, Marktverboten, unschädlicher Beseitigung der Kadaver, Desinfektion. Aufhebung der Schutzmaßregeln erfolgt nach 6—15 Tagen.

Seuchenpolizeiliche Vorschriften in Deutschland: § 10 V.-G. sieht die Anzeigepflicht (einschließlich des Nesselfiebers), § 60 die Möglichkeit der Impfung gefährdeter Bestände, bei stärkerer Ausdehnung des R. auch von größeren Bezirken, § 66, 3 Entschädigung für Tiere, die nach polizeilich angeordneter Impfung gefallen sind, vor.

Die Einzelheiten sind in den § 277—287 B.-A. V.-G.**) enthalten. Die wesentlichsten sind:

§ 278—284 Schutzmaßregeln: Kennzeichnung des Gehöftes. Gehöft-, soweit tunlich, auch Stallsperre. Ausnahmen in den Verkehrs- und Nutzungsbeschränkungen für ansteckungsverdächtige Tiere bei mit staatlich geprüftem Serum geimpften Schweinen***) in Preußen nach § 279 V.-A. V.-G. (viehseuchenpolizeiliche Anordnung) nicht statthaft! Verbot des Betretens der Ställe, der Verwendung, Beseitigung oder Entfernung verendeter oder geschlachteter Schweine. Unschädliche Beseitigung der Kadaver. Erlaubnis und Bedingungen zur Ausfuhr zwecks sofortiger Abschlachtung. Einfuhr von Schweinen in das Seuchengehöft. R. bei Transportschweinen.

---

*) Die Dosen schwanken bei verschiedenen Fabriken. Vorschriften einfordern, ebenso Entschädigungsbedingungen, Nichteinhaltung bedingt Ablehnung der Ansprüche.

**) Die Vorschriften für Preußen stimmen, soweit nicht Besonderes gesagt ist, überein.

***) In Preußen findet eine staatliche Prüfung zur Zeit im Hygienischen Institut der tierärztlichen Hochschule, Berlin, und im Institut für experimentelle Therapie, Frankfurt a. M., statt.

§ 285 Impfung bleibt den speziellen Anordnungen der Landesregierungen vorbehalten.

§ 287 Aufhebung der Schutzmaßregeln: Beim Tode oder Entfernung des gesamten Schweinebestandes oder beim Aufhören der Erkrankungen binnen 6 Tagen nach Beseitigung oder Genesung der erkrankten oder verdächtigen Schweine und vorschriftsmäßiger Desinfektion; Herabsetzung der 6tägigen Frist auf 3 Tage bei Impfung mit staatlich anerkanntem Serum.

Sanitätspolizeiliche Beurteilung: § 33, 9, B. B. A. (Ausführungsvorschriften zum Reichsfleischbeschaugesetz vom 3. Juni 1900) sieht die Untauglichkeitserklärung des ganzen Tierkörpers R.-kranker Schweine für den menschlichen Genuß bei erheblicher Veränderung des Muskelfleisches oder Fettgewebes vor. In allen anderen Fällen (§ 37, 7, III, 2) ist der Tierkörper mit Ausnahme der für untauglich zu erklärenden Teile, des Blutes und der Abfälle (§ 35 Nr. 11) bedingt tauglich (Kochen oder Dämpfen). Bei Backsteinblattern (§ 35 Nr. 10) sind nur die veränderten Teile untauglich, das übrige tauglich. Ebenso ist bei R.-Endokarditis, Gelenkentzündung oder Nekrosen zu verfahren, falls Erscheinungen einer frischen Blutinfektion fehlen.

Forensische Beurteilung: Der R. stellt (nach § 1 Kaiserl. Verordnung betr. Hauptmängel und Gewährfristen beim Viehhandel vom 27. März 1899) beim Verkauf von Nutz- und Zuchttieren (nicht von Schlachttieren) einen Hauptmangel dar. Die Gewährfrist beträgt 3 Tage.

Pseudotuberkulose.

Von

W. Pfeiler,

Vorsteher des Tierhygienischen Institutes zu Bromberg.

Geschichtliches.

Mit dem Namen Pstb.*) werden verschiedene Krankheitszustände bzw. Veränderungen belegt, die ohne durch den Tb.-Bazillus verursacht zu sein, auf den ersten Blick oder an sich das Bild der Tb. vortäuschen. Charakteristisch für die Erkrankung ist die Entstehung von Knötchen, die vereitern oder verkäsen.

Die Ätiologie der Prozesse ist mannigfach. In Frage kommen: Kokken (Staphylo- und Streptokokken bei der mit der Hasensyphilis identifizierten Pstb.), Mikrokokken (verkäsende Granulationsgeschwulst beim Lamm), mehr oder weniger grampositive Bazillen (Corynebakterien bei der Pstb. des Menschen, der Schafe und Mäuse), gramnegative Bazillen bei der Pstb. des Menschen und der Nager**), Pseudotuberkelbazillen***) (bedingen nur bei künstlicher Infektion unter besonderen Umständen [Butterzusatz] Tb.-ähnliche Wucherungen), Schimmelpilze, Cladotricheen, tierische Parasiten wie Kokzidien, Zystizerken („Zestodentb."), Strongyliden, Pentastomen, Fremdkörper, endlich rein embolische Prozesse, Tumoren, speziell Sarkome.

Neuerdings wird der Name nur noch für bakterielle Prozesse gebraucht, besonders für solche, die durch bestimmte, bei Tieren enzootische Erkrankungen hervorrufende Bazillen, die Pstb.-Erreger im engeren Sinne, bedingt sind, aber gelegentlich auch bei Menschen gefunden werden. Klärend in dieser Beziehung haben die Arbeiten von Eberth, Pfeiffer, Preiß u. a. gewirkt. Danach ist zu scheiden in Prozesse, die durch gramnegative oder grampositive bzw. grampositiv-negative Bazillen verursacht werden. Letztere sind wahrscheinlich Varietäten der grampositiven; bei bestimmter Anordnung der Färbung werden einzelne, nicht sicher grampositive Stämme alkoholfest.

Als Repräsentant der gramnegativen Gruppe ist der A. Pfeiffersche **B. pstb. rodentium** anzusehen, der vornehmlich bei Nagern (Meerschweinchen) gefunden worden ist (s. Pathogenität).

Die Fälle von Malassez und Vignal (käsiger Knoten aus der Subkutis eines an tuberkulöser Meningitis verstorbenen Kindes), Nocard (Epidemie unter Hühnern, Pfeifferscher Bazillus sonst für Hühner apathogen!), A. Pfeiffer (Material von einem rotzverdächtigen Pferde), Courmont, Bettencourt, (menschliches hypertrophisches Pharynxgewebe bzw. Gelenkflüssigkeit), Courmont

---

*) Pstb. = Pseudotuberkulose. Tb. = Tuberkulose.

**) Die durch Paratyphusbazillen verursachten Prozesse finden im Kapitel „Paratyphus der Tiere" Berücksichtigung.

***) Pseudotuberkelbazillen = säurefeste Bazillen, wie Gras-, Mist-, Butterbazillen, Verwandte der Tb.-Bazillen. Die hier interessierenden Pseudotuberkulosebazillen sind dagegen nicht säurefest.

und Nicolas (tuberkulöse Produkte vom Rind) u. a. sind, soweit sich dies heute feststellen läßt, als durch dieselben Bazillen bedingt anzusehen.

Einwandfrei festgestellte Fälle von Pstb. beim Menschen sind die von Albrecht (klinisch: Appendizitis, anatomisch: Enteritis follicularis suppurativa, eiterig eingeschmolzene Lymphknoten), Lorey (klinisch: Typhus, intra vitam im Blute Pstb.-Bazillen, Saisawa (klinisch: Tonsilläre Initialsymptome, Sepsis, intravital und postmortal positiver Blutbefund).

Dem Pfeifferschen Bazillus nahestehende Bazillen wurden im Falle Weltmann-Fischer (Otitis media chronica suppurativa), Roman (klinisch: Karzinose der Leber, Peritonitis, Bronchitis, Psoriasis, anatomisch u. a. in der Leber zahlreiche Pstberkel), Mazza und Tensi (Empyemeiter, Bazillen im Blut, Eiter und Auswurf) ermittelt. Varietäten des Erregers wurden auch bei Tieren (Galli-Vallerio bei Meerschweinchen, T'Hoen bei Katzen, Vincenzi bei Fröschen u. a., gefunden.

Der Typus der grampositiven Bazillen ist der **B. pstb. ovis** Preiß. Durch die gleichen oder verwandte Bazillen bedingte Erkrankungen beim Menschen wurden von Wrede (8 Monate altes Kind, zahlreiche submiliare Knötchen in Pharynx-, Ösophagus-, Darm-Schleimhaut, Leber, Nebennieren und Lungen), Manfredi und Henle mitgeteilt.

Die gleichen Bazillen sind beim Schwein, Kalb und Rind gefunden worden (Nocard, „farcin du boeuf"), jedoch sind nicht alle diese Fälle bakteriologisch zweifelsfrei sichergestellt; für Nocards Farzinerreger ist z. B. die Streptothrixnatur erwiesen. Biologisch sicher identisch ist der von Nocard beim Pferde gefundene Bazillus, doch wird dessen ätiologische Beziehung zu den bestehenden hautrotzähnlichen Krankheitsprozessen in Abrede gestellt.

Typus der grampositiv-negativen Erreger ist der Kutschersche **B. pstb. murium**, der mit dem der Pstb. des Schafes verwandt ist und sich durch etwas andere Färbbarkeit und gewisse biologische Abweichungen unterscheidet.

Die zwischen ersterem und den Bongertschen Mäuse-Pstb.-Erregern — Corynethrix pstb. murium — bestehenden Unterschiede sind nicht durchgreifend, sondern bedingt durch geringe Form-, Wachstums- und Virulenzunterschiede; das gleiche gilt für das Reedsche bei der Pstb. der Maus gefundene Bakterium. Der Bacillus pstb. murium wird von einzelnen Autoren als Stammform aufgefaßt, aus der sich im Laufe der Zeit der mit Schaf-pathogenen Eigenschaften begabte B. pstb. ovis entwickelt hat.

Pseudotuberkulose der Nagetiere.

Morphologie.

Erreger ist der Bac. pseudotuberculosis rodentium Pfeiffer (Streptobac. ps. rod. Dor), ein gramnegatives, stark molekularbewegliches Bakterium ohne Kapseln, Geißeln und Sporen von 0,6—2 μ Länge und 0,3—1,5 μ Breite. In Geweben zeigt es oft Polkörperchenfärbung (wie bipolare, ovoide Bakterien), in flüssigen Nährsubstraten kurze Ketten, auch „Streptokokken"-Form (10—15 Glieder), auf Agar einbzw. kokken- oder diploförmige Bildungen. Alte Kulturen sind von pleomorphem Aussehen. Besonders auf salzreichen Nährböden treten Involutionsformen wie lange, plumpe oder schlanke, schwer tingierbare Stäbchen mit deutlich markierten Polkörperchen sowie gebogene, keulenförmige oder tetanussporenähnliche Gebilde auf.

Kulturelles Verhalten.

Wachstum erfolgt aerob und anaerob, am besten bei Bluttemperatur. Glyzerin-, zucker-, serum- oder bluthaltige (keine Hämolyse) Nährböden begünstigen die Vegetation, 2—3 % Kochsalz hemmt sie.

Auf Agar bilden einzelne Stämme anfangs feine, rundliche, tautropfenähnliche Kolonien, die meisten wachsen aber üppig, koliähnlich, schwach gelblichbraun. Bei 40facher Vergrößerung zeigen sie feinkörnigen Bau und etwas grob gewellte Ränder. Oft umgezüchtete Generationen haben ein schleimiges, perlmutterartiges, grauweißes Aussehen bzw. metallischen Glanz. Die Kulturen verbreiten einen unangenehmen, faden Geruch.

Auf Gelatine entstehen anfangs feine, kugelige, später mehr schleimige, grauweiße oder gelbliche Kolonien mit scharfen Konturen, die später unregelmäßig werden und nicht selten Knöpfchenbildung zeigen. In durchfallendem Licht sind sie von bläulichem Farbton, Peptonisierung tritt nicht ein. Ebenso wie in Agar und Bouillon machen sich Kristallausscheidungen bemerkbar. Längs des Stiches entsteht ein grauweißer Schleier, der an den Seiten manchmal zarte Stacheln und oben einen schleimigen, später dicken „Nagelkopf" trägt.

Auf erstarrtem Serum erfolgt gute Entwicklung, die Farbe der Kulturen, die nicht verflüssigt werden, ist leicht gelblichbraun.

In Bouillon entwickelt sich, besonders bei Glyzerinzusatz, üppiges Wachstum unter Entstehung eines flockigen Niederschlages bzw. einer leichten oder körnigen Trübung und einer dünnen, faltigen Kahmhaut.

In Peptonwasser beobachtet man gleichmäßige Trübung, leichten Bodensatz; Indol- und Schwefelwasserstoff werden nicht gebildet.

In Milch findet gute Entwicklung, jedoch keine Koagulation statt. Das Wachstum auf Kartoffeln ist bei saurer Reaktion dürftig. Auf alkalisierter Kartoffel bildet sich ein weißlichgrauer, später schwach gelblicher und etwas schleimiger Belag.

In Nährböden (Pepton 2%; NaCl 0,5%; dazu Lackmuslösung) mit Dextrose-, Maltose-, Lävulose-, Glykose-, Galaktose- und Mannitzusatz (1,5%) tritt Vergärung unter Säurebildung ein; Laktose, Saccharose, Inulin, Dulcit, Sorbit, Inosit, Erythrit, Raffinose und Adonit werden nicht angegriffen. In Saccharose, Dextrin, Laktose, Dulcit erfolgt Alkalibildung.

Lackmusmolke wird anfangs leicht violett verfärbt, nach zweimal 24 Stunden zeigt sich starke Trübung, Kahmhaut und Veilchenblaufärbung.

Löfflersche Grünlösung I wird ausgeflockt. In Neutralrotagar (Traubenzucker) entsteht kein Gas und keine Verfärbung.

Resistenz.

Die Widerstandskraft gegen äußere Einflüsse, speziell höhere Temperaturen, ist gering. 60° töten Nager- und menschliche Pstb.-Bazillen in $^1/_2$—2 Stunden. Die Virulenz ist nach kürzerer Einwirkung der gleichen Temperatur herabgesetzt. Temperaturen unter 0 sind ohne Einfluß. Austrocknung tötet sehr schnell, direktes Sonnenlicht in $^1/_2$, Tageslicht in 8, Aufenthalt im Exsikkator in 5 Stunden.

Verhalten gegen Desinfizientien.

1%ige Karbolsäure vernichtet die Erreger in 5, 2%ige in 2 Minuten, 1—2%ige Sublimatlösung oder 40%iger Alkohol fast augenblicklich. Antiformin tötet ihn früher als Tb.-Bazillen.

Verhalten zum Körper.

a) Eingangspforten.

Hauptinfektionsquelle ist die Fütterung, bei weiblichen Tieren (Feldhasen) erfolgt die Infektion auch durch den Begattungsakt.

b) Disposition.

Die Infektion scheint in gewissen Fällen im Gefolge anderer primärer Erkrankungen einherzugehen.

c) Inkubation und Krankheitsbild.

Über die Dauer der Frist bis zum Krankheitsausbruch liegen keine genauen Feststellungen vor, da die Symptome wenig ausgeprägt sind und in der Regel, besonders bei geimpften Tieren („Symptomenarmut"), nicht bemerkt werden. In

manchen Fällen bzw. bestimmten Seuchengängen beobachtet man völlige Abmagerung und Kachexie (struppiges Aussehen der Meerschweinchen).

d) Pathologisch-anatomischer Befund.

Die Muskulatur der Bauchdecken ist bei abgemagerten Tieren kaum zu erkennen, das Fett im Unterhautzellgewebe fehlend. Die Kniefalten- (bei subkutan am Hinterschenkel geimpften Tieren auch Kniekehl-) Lymphknoten sind bis erbsen- oder bohnengroß. Unter der Serosa des Darmkanals finden sich nicht selten zahlreiche durchschimmernde Knötchen verschiedener Größe, ebenso in Milz und Leber. Die Farbe der ersteren ist meist weißlich oder gelblich. Die Lymphknoten der Bauchhöhle sind in der Regel, die Nieren seltener, die Lungen nicht allzu häufig ergriffen. Im letzteren Fall besteht gelegentlich eiterige Brust-, in einzelnen Fällen Bauchfellentzündung. Bei allgemeiner Ausbreitung ist die Erkrankung der Achsel-, retrosternalen und Halslymphknoten oft festzustellen.

Im Innern der bindegewebig abgegrenzten Knötchen liegen flüssige, rahmartige, eiterige oder käsige Massen. Histologisch trifft man anfänglich auf Anhäufungen epithelioider und lymphoider Zellen mit eingelagerten Bazillen. In größeren Knötchen entsteht bald Koagulationsnekrose; Riesenzellen fehlen oder sind selten. In verkästen Partien sind mikroskopisch meist keine Bazillen nachzuweisen. Das Material ist trotzdem virulent (Verlust der Färbbarkeit; nur die Körnchen sind noch tingierbar).

Differentialdiagnose.

Bei mit rotz- bzw. tb.- oder pestverdächtigem Material geimpften Meerschweinchen ist besondere Obacht auf Pstb. zu geben, da die Krankheit oft enzootisch in Meerschweinchenbeständen herrscht und vereinzelte Knötchen an der Impfstelle und der Lunge das Bild des Rotzes oder der Tb. vortäuschen können. Der Pstb. (Pfeiffer) fehlt das Merkmal der Verkalkung (Tb.!). Die Entscheidung liegt im Ergebnis der bakteriologischen Prüfung (Fehlen von säurefesten Stäbchen, Plattenisolierung, Differenzierung: Bunte Reihe), Agglutination (Pest, Rotz!). Auch die histologische Untersuchung ergibt gewisse Unterschiede (nahezu gänzlicher Mangel an epithelioiden Zellen), auch gegen Pest.

e) Fundstätten im Körper vor, während und nach der Erkrankung.

Die Erreger haben weite saprophytische Verbreitung bei pathogener Wirkung und sind im Zimmerstaub, Gartenerde, Flußwasser, verunreinigten Gewässern, Kanaljauche, Nahrungsmitteln, Viehfutter, Milch, Auswurf von Rindern u. a. gefunden worden. Bei Kranken wurden sie u. a. im Knochenmark und Urin nachgewiesen, in akuten Fällen auch im Blute.

Nachweis, Materialentnahme.

Der Nachweis geschieht mit Vorteil unter Benutzung farbiger Nährböden nach sterilem Aufreißen von Knötchen und Verstreichen des Inhaltes, auch des Eiters oder Käses aus erkrankten Lymphknoten.

f) Ausscheidungswege.

Die Ausscheidung erfolgt durch den Darmkanal, die Harnwege, den Auswurf, die perforierte Haut usw.

g) Tierpathogenität.

Nicht immer konstant, namentlich nicht bei längerer Umzüchtung. Erreger sonst ausgesprochen pathogen für Nager, besonders Meerschweinchen, Kaninchen, Hasen, Hamster, Wasserschweine, weniger für graue Haus- und weiße Mäuse, Rinder, Schweine, Affen.

Pferd, Esel, Ziege, Hund, Katze, Ratte (Ausnahmen!), Feldmäuse, Igel, Geflügel, Fledermaus sind bei Infektion mit geringen Mengen in der Regel nicht oder nur lokal empfänglich; für einzelne dieser Spezies ist jedoch auch die natürliche Erkrankung beobachtet, so bei Pferd („Pseudorotz“), Ziege, Katze, Schwein, Huhn (auch endemisch), Singvögeln.

Der Tod erfolgt fast bei jeder Art der Infektion (per os, intravenös, subkutan, intraperitoneal) in 3—25 Tagen.

Immunität, Serodiagnostik.

Das Serum erkrankter oder immunisierter Kaninchen und Meerschweinchen wirkt agglutinierend. Präzipitation, Ablenkung, Pfeifferscher Versuch zeigen unsichere Ergebnisse. Aktive Immunisierung mit lebenden oder durch Hitze abgetöten Pstb.-Bazillen gelingt. Der Zustand des Impfschutzes ist für die Identifizierung benutzbar; es kommt zur Entstehung von Opsoninen.

Pseudotuberkulose der Schafe.

Morphologie.

Erreger ist der Bac. pseudotuberculosis ovis Preiß-Guinard, der keine verwandschaftlichen Beziehungen zum vorher beschriebenen Erreger hat; er ist verwandt (Varietäten einer Art) mit dem Bac. pyogenes bovis und suis. Daher rührt die Bezeichnung Pyobazillose der Schafe. Der Bazillus ist ein grampositives (kurz entfärben!), unbewegliches, sporenloses Stäbchen von 1—3 μ Länge, meist von feiner Gestalt, etwas an den Rotlaufbazillus erinnernd, doch auch kürzer und plumper, oval oder annähernd eiförmig bzw. kokkenartig gestaltet, oft zu zweien gelagert; häufig ist die Hantel- oder Keulenform (Ähnlichkeit mit Diphtheriebazillen, aber feiner, oft quergestreift oder punktiert gefärbt).

Kulturelles Verhalten, Biologie.

Der Bac. pstb. ovis ist ein fakultativer Aerobier, dessen Wachstumsoptimum bei 37° C liegt.

Auf Agar entstehen bei ziemlich langsamer Entwicklung trockene, schuppenförmige, grau- oder gelblichweise Kolonien bis zu Linsengröße mit gezackten Rändern und faltiger, nicht selten rauher Oberfläche (ähnlich den Xerosebazillen). Das Zentrum ist oft erhaben. Im Stich (oberer Teil) bildet sich ein dicker Streifen, in der Tiefe entwickeln sich weiße, punktförmige Kolonien. Zusatz von Serum oder Ascitesflüssigkeit wirkt fördernd, mehr als 2% Glyzerin hemmend. Traubenzucker vergärt, Indol und Phenol werden nicht gebildet.

Auf reinem, erstarrtem Blutserum treten gelbe oder orangefarbene, bis 1,5 mm breite, gezackte Kolonien auf, der Nährboden in der Umgebung erscheint getrübt, gelblich verfärbt; das Wachstum auf Eiereiweiß ist ähnlich, aber ohne Farbe; in flüssigem Rinderserum bilden sich dicke gelbe Flocken, es trifft starke Trübung unter allmählicher Sedimentbildung bei ausbleibender Klärung auf.

Gelatine wird nicht verflüssigt, die Entwicklung ist kümmerlich, die Kolonien erscheinen anfangs wie feinste Schüppchen.

In der zuerst schwach getrübten Bouillon sedimentieren kleine Körnchen und Schüppchen, die Oberfläche bedeckt ein weißer, brüchiger Kahm. In älteren Kulturen erfolgt Klärung. Traubenzucker wird nicht vergoren, Schwefelwasserstoff nicht gebildet; manchmal etwas unangenehmer Geruch. Milch nicht verändert, auf Kartoffeln zeigt sich kein Wachstum.

Resistenz.

Gegen Austrocknung ist der Erreger auffallend (in Kulturen bis zu 6 Monaten) widerstandsfähig, auch gegen Erwärmung bei 55° stundenlang resistent, 65° tötet ihn in zehn, 70° in sechs Minuten.

Verhalten gegen Desinfizientien.

2½%ige Karbolsäure vernichtet den Bazillus der Pstb. in ein, 0,25%iges Formalin in sechs, 1—2%iges Sublimat in vier Minuten, Kalkwasser in 24 Stunden nicht.

Verhalten zum Körper.

a) Eingangspforten.

Allgemein wird angenommen, daß die Aufnahme mit dem Futter die Hauptrolle bei der Infektion spielt; bei künstlicher Verfütterung von Reinkulturen werden Schafe leicht pseudotuberkulös, doch auch bei Inhalation bazillenhaltigen Staubes. Möglich ist auch das Eindringen von Verletzungen der Haut, Maul- oder Rachenschleimhaut aus und von da die Einwanderung in die Lymphspalten. Bei Neugeborenen erfolgt die Aufnahme der Keime von der Nabelwunde, bei älteren Lämmern vom kupierten Schweif. Gegen die Annahme der Fütterungsinfektion wird geltend gemacht, daß die Darmlymphknoten selten erkranken.

b) Disposition.

Besonders sind Lämmer disponiert, bei älteren Tieren bedarf es wahrscheinlich einer akzidentellen Schädigung der Darmwand, die die Bazillen zum Eindringen und Durchwandern befähigt.

c) Krankheitsbild.

Meist bestehen keine offensichtlichen Erscheinungen bei der sich langsam entwickelnden Krankheit. Bei einzelnen Schafen treten Schwellungen am Sitze oberflächlich gelegener Körperlymphknoten (Faustgröße) und eventuell dadurch verursachte Bewegungsstörungen auf. Meist fehlen akut entzündliche Erscheinungen; die Konsistenz der Knoten ist derb oder fluktuierend: selten erfolgt eine Perforation der Haut unter Entleerung dicklicher, eiteriger Massen. Auch Erscheinungen chronischer Lungen-(Husten, Atmungsbeschwerden, schleimig-eiteriger Nasenausfluß, Rasselgeräusche) bzw. Nierenentzündung zeigen sich. Allgemeinbefinden und Futterverwertung sind meist ungestört, die Tiere erscheinen daher bei der Schlachtung gut genährt. Selten findet man Abmagerung und Kachexie. Vereinzelt trifft man auch Lokalisation im Euter.

d) Pathologisch-anatomischer Befund.

In der Hauptsache liegen Eiterungsprozesse mit ausgesprochen chronischem Charakter vor; es finden sich dicke Bindegewebskapseln um die Herde, was besonders bei Schafen und Ziegen, weniger aber bei Nagern ausgeprägt ist. An den betroffenen Stellen zeigt sich Hyperämie, Exsudation von Flüssigkeit sowie Emigration von Leukozyten. Infolge entzündlicher Infiltration kommt es zur Entstehung anfänglich diffus geröteter Knötchen (hirse- [miliare Pseudotuberkel] bis hanfkorngroß und darüber). Das Zentrum derselben erscheint später infolge Lagerung von Leukozyten um die eingedrungenen Bazillen graurot, schließlich grauweiß, morsch und brüchig. Übergang in Nekrose oder Erweichung (geruchloser Eiter) ist die Folge. In vereinzelten Fällen ist die Bindegewebsbildung besonders intensiv (schwache Virulenz der Bazillen).

Schließlich schwindet die entzündliche Rötung. Die Knoten wachsen bis zu Faustgröße, dabei schmelzen die inneren Schichten der Kapsel; in der Peripherie entstehen andauernd neue Bindegewebsmassen (zwiebelschalenähnliche Schichtung). Vereinzelt kommt es zu regenerativen Veränderungen (Absterben der Bazillen) unter Resorption des Eiters, als Residuum bleibt ein fibrinöses Knötchen oder eine Narbe. Sonst erfolgt Inspissation zu glaserkittähnlicher, käsiger, graugrüner Masse. Die Einlagerung von Kalksalzen ist häufig (entweder unregelmäßig verstreut oder ein oder mehrere konzentrische Ringe) oder totale Verkalkung; Inhalt der Bindegewebskapsel runder, steinharter Körper. Die Konkremente bestehen aus Kalziumkarbonat und Kalziumphosphat. Die Oberfläche abgekapselter Herde ist im allgemeinen glatt, innen befindet sich ein einheitlicher, glatter Hohlraum

Die Ausbreitung erfolgt in der Regel auf dem Wege der Lymphbahnen von jungen, nicht abgekapselten Herden aus. Befallen werden vorzugsweise die Lungen (98,3%) mit ihren sowie anderen Lymphknoten (80,6%), seltener Leber, Nieren, Milz (17,2%), Muskeln und andere Organe (Knoten in

der Wand des Dünn- und Dickdarmes). Mitunter stößt man auf diffusse, speckig indurative, lobäre und lobuläre pneumonische Veränderungen mit grünlichen, weichkäsigen Einschmelzungsherden, gleichzeitig besteht gewöhnlich adhäsive Pleuritis. Auch sind negativer Obduktionsbefund oder multiple Abszesse der Subkutis, serofibrinöse Entzündung des Karpal- und Tarsalgelenks bei Lämmern (Varietät der Pstb.-Bazillen) beobachtet.

Histologisches.

Die Knötchen bestehen hauptsächlich aus polynukleären Leukozyten, epithelioiden Zellen, einzelnen Erythro- und Lymphozyten, ferner Fibrinfasern. Zerfall der Kerne in Trümmer und Verlust der Färbbarkeit kennzeichnen den Inhalt.

Differentialdiagnose.

Bei der Pstb. erweichen die jüngsten Knoten rasch, bei der Tb. des Schafes sind die Knoten stets glasig durchscheinend, ohne Entzündungszone und Eiterbildung, die Entstehung ist meist langsamer, die Bildung trockenen, bald verkalkenden Käses nicht selten. Ältere Tb.-Herde sind höckerig, zeigen im Innern Ausbuchtungen und keine konzentrische Schichtung, die Kalkeinlagerung ist bei ihnen gewöhnlich sehr stark. Milz und Darmlymphknoten sind bei Tb. in den meisten Fällen ergriffen, es treten Tochterknoten auf. Bei der Pstb. fehlen Riesenzellen, ferner finden sich so gut wie stets grampositive Stäbchen, dagegen keine säurefesten. Unterscheidung gegen sonstige Erkrankungen muß von Fall zu Fall, eventuell durch bakteriologische oder histologische Prüfung (parasitäre Knötchen) erfolgen.

e) Ausscheidungswege.

Im Darmkot kranker, auch scheinbar gesunder Tiere sind Pstb.-Bazillen gefunden worden, ferner geht die Absonderung von Bazillen aus der erkrankten Lunge oder den Nieren, mit dem Nasenschleim bzw. dem Harn oder mit Eiter aus Abszessen vor sich.

f) Pathogenität.

Der Erreger ist für Schafe und Ziegen subkutan und kutan (Nekrose und starke Schwellung regionärer Lymphknoten, eventuell auch Heilung), intravenös, ebenso bei Fütterung und Inhalation pathogen. Bei Einspritzung in die Zitzen entsteht lokale Abszeßbildung.

Schweine erliegen der intravenösen Infektion nach 4—10, der intraperitonealen nach 8—15 Tagen und erkranken auch nach subkutaner Impfung. Mäuse, besonders graue, und Meerschweinchen sind sehr empfänglich für subkutane oder intraperitoneale Impfung, Fütterung und Inhalation; bei parenteraler Verabfolgung großer Mengen entsteht auch Septikämie. Bei männlichen Meerschweinchen treten eiterig-fibrinöse Entzündungen der Hoden bzw. der Scheidenhaut (ähnlich der rotzigen Orchitis) auf. Kaninchen sind wesentlich resistenter, selbst gegen subkutane und intraperitoneale Impfung, in einzelnen Fällen erfolgt rascher Tod (Toxikämie). Die Abkapselung der Prozesse bei Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen geht nur schlecht vor sich. Hühner und Tauben sind refraktär, Hunde selbst bei intraperitonealer Impfung so gut wie nicht empfänglich; es entstehen lediglich subkutane Abszesse.

g) Giftbildung.

1 ccm Kulturfiltrat aus Bouillon tötet Meerschweinchen in 24 Stunden, erweist sich auch für Kaninchen toxisch, für Hunde und Katzen weniger und ungiftig für Mäuse. Bei Schafen und Pferden bewirken geringe Mengen subkutan entzündliches Ödem, intravenös den Tod in wenigen Stunden. Per os ist das im übrigen durch Hitze leicht zerstörbare Gift wirkungslos.

Immunität. Serodiagnostik.

Antitoxisch wirkendes Serum, vom Pferde gewonnen, schützt Meerschweinchen und Schafe gegen tödliche Toxindosis, nicht gegen lebende Bazillen. Ferner wird

ein Doppelimpfstoff (Carrée) empfohlen, der junge Lämmer wirksam schützt. Die Herstellung ist unbekannt, wahrscheinlich handelt es sich um abgeschwächte Bazillen. Verwandtschaftliche Beziehungen zwischen Pstb.-Bazillen und pyogenes bovis bzw. suis sind durch wechselseitige Immunisierung und Agglutination erhärtet.

Spezielle Epidemiologie, ursprüngliche Heimat der Seuche.

Die ersten Beobachtungen exakter Art über die Krankheit stammen aus Frankreich, doch scheint die Krankheit auch vorher schon in Deutschland bekannt gewesen zu sein; sie wurde in Westpreußen, Thüringen, Hannover, Schlesien und anderen Gegenden beobachtet. In manchen Distrikten ist sie auffallend häufig, in anderen selten oder fehlend. Auf dem Gothaer Schlachthofe wurde die Pstb. 1905—1906 bei 3,23 bzw. 3,3 % aller geschlachteten Schafe ermittelt. In Nordamerika sind in manchen Herden 14—75 % Tiere erkrankt, für Australien, wo die Krankheit bis 1900 unbekannt war, werden gleiche Ziffern angegeben. Die Pstb. wurde ferner in Argentinien, Chile und Neuseeland festgestellt. In diesen Ländern tritt sie auch seuchenartig bei Ziegen auf.

Allgemeine Prophylaxe.

Die Hauptmaßnahme besteht in der Desinfektion der Stallungen zur Vernichtung des Erregers auf dem Boden, in der Streu usw. Sorgfältige aseptische oder besser antiseptische Behandlung der Nabel- und Schweifstümpfe mit Lugolscher Lösung hat nebenher zu gehen, Bepinseln mit 1%igem Jodkollodium hat die Erkrankungsziffer von 50 auf 1,6—0,3 % heruntergedrückt.

Sanitätspolizeiliche Beurteilung.

Eingeweide mit Veränderungen sind vom Genuß auszuschließen (§ 35, Nr. 8 Ausführungsbestimmungen des deutschen Bundesrates zum Reichsfleischbeschaugesetz). Ebenso sind Fleischteile, die durch Generalisierung des Prozesses in Mitleidenschaft gezogen sind, zu behandeln. Bei vollständiger Abmagerung ist der ganze Tierkörper untauglich (§ 33, Nr. 17, B.-B.-A.).

Pseudotuberkulose der Mäuse.

Morphologie.

Der Erreger ist dem Preißschen Bazillus nahestehend und stellt ein feines, unbewegliches, unbegeißeltes, sporen- und kapselloses, an den Enden zugespitztes, dem menschlichen Diphtherieerreger sehr ähnliches Stäbchen von ungleichmäßiger Färbbarkeit, mit Keulen- und Hantelform in alten Kulturen dar. Nach Gram ist er unsicher färbbar, d. h. nicht sicher alkoholfest. Bei Zusatz von absolutem Alkohol und Karbolsäure zur Anilinwassergentianaviolettlösung soll absolute Gramfestigkeit eintreten.

Kulturelles Verhalten, Biologie.

Der Erreger ist ein Aerobier, der anaerob (Agarstich) nur schwaches Wachstum zeigt. Bei 37° treten weißliche bis leicht gelbe oder goldfarbene, anfangs durchscheinende, am Rand gezähnte, eventuell fein granulierte zarte Kolonien auf, die bei Zusatz von Serum, Blut, Glyzerin u. dgl. üppiger gedeihen. Auf Gelatine geht er langsam an, nur bei dichter Aussaat entstehen Rasen von grobkörnigem, kristallinischem Gefüge, ohne gelben Farbton; die Einzelkolonien sind rund, tautropfenähnlich. Im Stich entwickelt sich ein kräftiger, weißer Faden mit kurzen, plumpen Ausläufern; keine Verflüssigung. Auf erstarrtem Blutserum tritt üppiges Wachstum und keine Peptonisierung ein. In Bouillon ist die Entwicklung schwach, durch leichte Trübung und einen feinkörnigen Niederschlag gekennzeichnet, bei besonderer Zusammensetzung des Nährbodens erfolgt eine Ausscheidung von Kristallen (phosphorsaure Ammoniakmagnesia) und Häutchen auf die Oberfläche. Später tritt Klärung ein. Indol wird nicht gebildet. Auf Kartoffeln kein Wachstum, auch nicht nach Alkalisierung. In Milch ist die Entwicklung gut, Veränderungen treten nicht ein.

Resistenz.

An Seidenfäden angetrocknete oder im Staube befindliche Bazillen sind nach 10 Wochen nicht mehr entwicklungsfähig. Zweistündiges Erhitzen auf 58—60° tötet sie.

Verhalten zum Körper.

a) Eingangspforten.

Fütterungsinfektionen verlaufen negativ, Inhalationsversuche mit infiziertem Staube und zerstäubten bakterienhaltigen Flüssigkeiten dagegen positiv. Die Bongertsche Corynethrix ist auch bei Fütterung hochpathogen.

b) Pathologisch-anatomischer Befund.

Besonders in Lungen und Nieren, aber auch anderen Organen entstehen Knötchen (Koagulationsnekrose). Seltener beobachtet man eiterige Brustfell-, Herzbeutel- oder Kniegelenksentzündung. Kapselbildung um die Herde fehlt. Auch miliare Knötchen von glasig-speckiger Konsistenz entstehen. Die Erreger finden sich haufenweise in Leukozyten eingeschlossen oder auch extrazellulär, dagegen keine Riesenzellen. Die Corynethrix Bongert verursacht häufiger Knoten in der Leber als der Kutschersche Bazillus, auch trübe Schwellung von Leber und Nieren sowie Milztumor. Die Pleura ist bei Corynethrixerkrankung öfter mit käsig eiterigem Exsudat, das Herz mit dicken, käsigen Massen belegt; seltener findet sich die käsige Abszedierung der Kehlgangslymphknoten.

c) Pathogenität.

Vornehmlich erkranken graue Hausmäuse, weiße Mäuse sind weniger empfänglich, Feldmäuse refraktär.

Bei subkutanen Impfungen entstehen Eiterherde in der Unterhaut und angrenzenden Muskulatur, oft aber auch nur lokale, bald abheilende Erscheinungen. Intrapleurale Impfung verläuft in 1—4 Tagen tödlich; bei Corynethrix Bongert tritt zuweilen Tod in 3—5 Tagen ohne Bazillenfund im Blut (Toxinwirkung?) ein, gelegentlich liegen keine Organveränderungen vor. Intraperitoneale und subkutane Infektion haben Tod in 4—14 Tagen zur Folge.

Tierpathogene Erreger der Paratyphusgruppe.

Von

W. Pfeiler,

Vorsteher des Tierhygienischen Institutes zu Bromberg.

Mit 4 Figuren im Text.

1. Geschichtliches.

Die durch „Paratyphusbazillen“[1]) bedingten Erkrankungen der verschiedenen Haustierarten zeigen in klinischer Beziehung und auch, was den pathologisch-anatomischen Befund anlangt, neben vereinzelten großen Unterschieden so weit gehende Übereinstimmungen mit Krankheitszuständen, die durch andere Bakterien verursacht werden, daß dieselben teilweise in der Praxis unter klinisch den gleichen Bezeichnungen zusammengefaßt werden.

Dies gilt insbesondere für die gewöhnlich unter schweren Durchfällen verlaufende Kälberruhr, die zum Teil durch Angehörige der Kolityphusgruppe im weiteren Sinne, z. B. die Kolibazillen selbst, zum kleineren Teil durch Glieder der Paratyphus-Gärtner-Gruppe oder Bakterien verursacht wird, die überhaupt keine verwandtschaftlichen Beziehungen zu dieser Gruppe haben. Genaue bakteriologische und epidemiologische Untersuchungen verdanken wir den Arbeiten von Jensen (1891, 1905), Poels (1899), Joest (1903) u. a.

Die meisten der in die Paratyphusgruppe gehörigen „Ruhrstämme“ stehen den menschlichen „Gärtner“-Bazillen näher als den Paratyphus-B-Bazillen bzw. sind mit ersteren identisch; doch gibt es auch Ruhrendemien, in denen das Umgekehrte der Fall ist oder den typischen Paratyphus-B-Bazillen nur ähnliche oder verwandte Erreger (z. B. kein Gas bildende Varietäten) die Ursache der Infektion abgeben. Die Erkrankungen nehmen einen recht verschiedenen Verlauf, sodaß bald das Bild der Enteritis, Septikämie, Septikopyämie oder fibrinösen bzw. pyämischen Entzündung der serösen Häute und Gelenke im Vordergrunde steht.

---

1) Die Bezeichnung „Paratyphus“ für durch Paratyphus-B-Bazillen oder deren Verwandte verursachte Erkrankungen der Haustiere auf Grund des Prinzips der Benennung von Krankheiten unter ätiologischen Gesichtspunkten ist in der Tierheilkunde noch wenig üblich. Die ätiologische Unterscheidung einzelner, unter dem klinischen Bilde des Paratyphus verlaufender Krankheitsformen war erst möglich, als die bakteriologische Technik weiter fortgeschritten war. In dieser Beziehung liegen noch ähnliche Verhältnisse vor, wie sie in der Menschenheilkunde für die Diagnose des Typhus und der paratyphösen Erkrankungen lange Zeit bestanden haben. — Wo in der Darstellung nichts Besonderes erwähnt ist, handelt es sich um typische Paratyphus-B- bzw. Gärtner-Befunde. Das Abweichende ist hervorgehoben. Paratyphus-A-Bazillen sind bei Haustieren noch nicht gefunden worden. Die Darstellung findet eine Ergänzung in dem von Uhlenhuth verfaßten Kapitel dieses Lehrbuches über den menschlichen Paratyphus und die infektiösen Fleischvergiftungen.

Bei den unter Lungenentzündungen verlaufenden, ätiologisch differenten Krankheitsprozessen der Kälber, die klinisch bzw. anatomisch gleichfalls mit Sammelnamen wie septische Pleuropneumonie *), ansteckende Lungenbrustfellentzündung der Kälber, ansteckendes Kälbersterben oder Pyoseptikämie der Neugeborenen belegt werden, werden in bestimmten Stallungen, ebenso wie bei der Ruhr, regelmäßig Paratyphus- bzw. Gärtner-Bazillen als Ursache ermittelt.



Fig. 1. Links vakziniertes, rechts ferkeltyphuskrankes Tier (gleichalterige Geschwister aus einem infizierten Stall).

Ähnliche ruhrartige bzw. pneumonische Prozesse, wie bei Kälbern, kommen auch bei anderen Jungtieren oder auch älteren Tieren (z. B. Rindern, Ziegen) vor. Auch hier entscheidet die bakteriologische Untersuchung über die Klassifizierung der Erkrankungen, so daß z. B. zweckmäßig nicht von Ferkelruhr, sondern von Koliruhr usw. der Ferkel gesprochen wird.

Der ätiologischen Forschung ist es so gelungen, einzelne scharf bzw. schärfer umschriebene Krankheitsbilder aus der Gruppe der übrigen herauszuheben. Dies gilt insbesondere vom Ferkeltyphus **), der früher allgemein für Schweinepest (Ursache: filtrierbares Virus!) gehalten worden ist. Der eigentliche Paratyphus des Schweines (reine Suipestiferinfektion***)) wird im Gegensatz zum Ferkeltyphus in der Praxis so selten beobachtet, daß er nur erwähnt zu werden verdient. Mit dem Ferkeltyphus (Fig. 1) ist er nicht zu identifizieren, da die Erreger des letzteren biochemisch ein besonderes typisches Verhalten zeigen, auch das Krankheitsbild sowie der Zerlegungsbefund beim Ferkeltyphus sich äußerst charakteristisch gestalten.



Fig. 2.

Eine größere Bedeutung haben Erreger aus der Paratyphus - Gärtner - Gruppe als Sekundärbazillen im Gefolge von Primärinfektionen mit dem Virus der Schweinepest. Die bei pestkranken Schweinen gefundenen Repräsentanten

*) Diese Erkrankungen werden in der Mehrzahl der Fälle durch Erreger aus der Gruppe der Bakterien der hämorrhagischen Septikämie erzeugt, daher die Bezeichnung im engeren Sinne besonders für diese Prozesse gebraucht wird.

**) Die Schweinepest hat stark epidemischen Charakter, wird leicht über große Strecken verschleppt, insbesondere durch den Handel; der Ferkeltyphus dagegen ist eine endemische Krankheit. Die chronisch kranken Ferkel werden kaum gehandelt.

***) In der Tabelle I ist dieser Mikroorganismus als B. suipestifer Kunzendorf nach dem ersten Hauptfundorte bei groß angelegten systematischen Untersuchungen des Bromberger Tierhygienischen Institutes bezeichnet worden.

dieser Gruppe gehören meist einem besonderen Typus (B. suipestifer) an, der vor der Entdeckung des eigentlichen Erregers der Pest als die Ursache dieser Erkrankung angesehen wurde und auf der sogenannten bunten Reihe vollständige Übereinstimmung mit den Angehörigen der Paratyphus-Gärtner-Gruppe zeigt, sich bei weiterer biochemischer und agglutinatorischer Differenzierung aber scharf von diesen abtrennen läßt. Sowohl bei pestkranken als auch bei gesunden Schweinen wie bei anderen Haustieren werden ferner im Darme, gelegentlich aber auch in anderen Organen, Bazillentypen gefunden, die biochemisch den echten Paratyphus-B-Bazillen gleichen oder ihnen nahe stehen, durch agglutinierende Sera aber nicht beeinflußt werden. Werden Ferkeltyphusbazillen ermittelt, so handelt es sich gewöhnlich um Bestände, in denen zunächst diese Krankheit herrschte und dann die Schweinepest eingeschleppt wurde. In solchen Fällen können Ferkeltyphusbazillen auch bei erwachsenen Schweinen gefunden werden. Sekundäre Infektionen mit Paratyphusbazillen sind übrigens auch bei anderen Haustieren, z. B. Hunden (Staupe) beobachtet worden.

Eine größere Rolle spielen die Paratyphusbakterien noch bei Erkrankungen des Geflügels. Namentlich die Psittakose der Papageien (Übertragung der Infektion auf den Menschen behauptet!) und Kanarienvögel (Fig. 2) sind hier zu nennen, ferner Paratyphuserkrankungen bei Tauben, Sperlingen, Finken und anderen Vögeln sowie mehr spontane Infektionen des Geflügels, die gewöhnlich nicht zu Herderkrankungen führen.



Fig. 3.

Durch besondere, in die Paratyphusgruppe gehörende Bazillen wird weiter der Hühnertyphus (Fig. 3) verursacht.

Endlich sind paratyphöse Erkrankungen häufig bei Nagern. Die Pseudotuberkulose dieser Tiere wird, soweit nicht die echten Pseudotuberkulosebazillen (z. B. pseudotuberkulosis rodentium, murium [Pfeiffer]) oder andere Ursachen die Entstehung der Krankheit bedingen, durch Paratyphus-Gärtner-Bakterien verursacht. Ferner sind hier die Mäusetyphusbazillen*) bzw. die sogenannten Rattenschädlinge zu nennen. Auch bei Meerschweinchen und Kaninchen sind paratyphöse Epizootien beobachtet worden.

Der neueren Forschung ist weiter die Feststellung vorbehalten geblieben, daß das seuchenhafte Verfohlen der Stuten, bei dem einzelne Autoren, wie Smith und Kilborne, schon 1893 Paratyphusbakterien ermittelt haben, in den meisten Fällen wohl auf Infektionen mit diesen Bakterien zurückzuführen ist.

Ein in praktischer Beziehung belangloses Leiden, dessen Ursache in einer Infektion mit, den Gärtner-Bazillen am nächsten stehenden, Gliedern der Paratyphusgruppe zu suchen ist, ist die durch den Bac. nodulifaciens Langer hervorgerufene Erkrankung der Leber von Kälbern.

*) Die natürliche Pathogenität des Mäusetyphusbazillus und der Rattenschädlinge wird zur Vernichtung der entsprechenden Arten durch Auslegen von mit Bouillonreinkulturen infizierten Ködern benutzt. Auch zur Vertilgung von Hamstern ist das Verfahren mit Erfolg verwandt worden, bei Zieselmäusen hat es sich in Deutschland nicht bewährt.

Tabel

Stamm	Bouillon	Kartoffel	Conradi-Drigalski-Agar	Endo-Agar	Löfflers Grünagar
Paratyphus-B-Bazillen, Gärtner-Bazillen, Paratyphus-A-Bazillen, Ratinbazillen, Mäusetyphusbazillen, Psittakosebazillen, Bacillus suipestifer Kunzendorf	gleichmäßige Trübung, später ev. Klärung unter Bodensatz	graugelber, bis gelbbrauner, seltener farbloser Rasen	feuchte, blaue, etwas glasig durchscheinende Kol., bzw. solche mit schleimigem Wall	feuchte, glasig durchscheinende Kol. von bläulich-weißem Farbton	glasig durchscheinende etwas milchig getrübt glattrandige Kol., di den Nährboden zuerst ihrer Umgebung, späte vollkommen entfärben
Abortus der Stuten (Paratyphus-B-Bazillen)	Häutchenbildung		dgl. Kol. sind nach ein paar Tagen trocken und haften fest dem Nährboden an	dgl. Kol. werden nach ein paar Tagen trocken	
Kälberruhr (Para-B u. Gärtner-Bazillen)	wie Paratyphus-B.	wie Paratyphus-B.	wie Paratyphus-B.	wie Paratyphus-B.	wie Paratyphus-B.
Paratyphus-A-Bazillen	gleichmäßige, mit der Zeit zunehmende Trübung	dgl.	dgl. kein schleimiges, wallartiges Wachstum	dgl.	wie Paratyphus-B. Aufhellung des Nährbodens geringgradiger
Typhusbazillen	wie Paratyphus-B., Wachstum etwas schwächer	sehr schwaches Wachstum in Form eines feinen farblosen Häutchens	dgl.	dgl.	feuchte glasige Kol., Entfärbung d. Nährbodens nach 24 Stund
Ferkeltyphus-Gläßer-Bazillen	wie Paratyphus-B.	zarter, farbloser Rasen	feine blaue, feuchte und glasig durchscheinende Kol.	dgl. Kol. zarter	wie Paratyphus-B.-Ko zarter
Hühnertyphusbazillen	schwache Trübung, später Bodensatz	zarter, bräunlich-gelber Rasen	blaue bis graublaue, sehr schleimige, ineinanderwachsende Kol. mit dunklem Zentrum und Wallbildung. Durchschnittsgröße die der Paratyphus-Kol., doch auch Ausdehnung bis zu 4 mm Durchmesser	wie Paratyphus-B.	schleimige, farblose Ko die den Nährboden en färben

*) o. V. = ohne Veränderung.

*).

ndol- bildung	Schwefelwasserstoff- bildung	Milchzucker- bouillon	Traubenzucker- bouillon	Lackmusmolke	Milch	Löfflers Grünlösung I.	Löfflers Grünlösung II.	Barsiekow-Lösung I.	Barsiekow-Lösung II.	Neutralrotagar (Stichkultur)	Hetsch-Lösung
egativ,	positiv	Trübung keine Gasbildung	Gasbildung	Rötung, Umschlag in Blau nach durchschnittlich 3 bis 5 Tagen. Bodensatz nach vorhergehender Trübung	o. V. bzw. leicht peptonisiert, Reaktion leicht sauer, bzw. später alkalisch	grasgrüne Verfärbung, Gerinnung	o. V. bzw. später Umschlag nach gelbbraun	Rötung, Gerinnung	o. V.	goldgelbe Fluoreszens, Zerreißung des Agars durch Gasbildung	Rötung, Gerinnung
dgl.	dgl.	dgl. Häutchenbildung		dgl.	Reaktion alkalisch, etw. Aufhellung	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.
dgl.	dgl.	wie Paratyphus-B.		dgl.	dgl	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.
dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dauernde Rötung, Farbton weinrot, ganz leichte Trübung	o. V., Reaktion sauer	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.
dgl.	dgl.	dgl. keine Gasbildung	dgl.	dauernde Rötung (weinrot)	o. V.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	o. V.	o. V.
dgl.	dgl.	dgl.	Gasbildung bleibt gelegentlich aus	dauernde Rötung (wein- oder bordeauxrot), leichte Trübung	o. V.	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	o. V.	Rötung
dgl.	dgl.	leichte Trübung, keine Gasbildung		Rötung, Farbumschlag in Blau gewöhnlich nach 5 Tagen	o. V. Reaktion leicht sauer, später alkalisch	dgl.	dgl.	dgl.	dgl.	o. V.	Rötung, Gerinnung

Tabelle

Stamm	Fruktose	Galaktose	Glykose	Mannose	Arabinose	Xylose	Rhamnose	Laktose	Maltose	Saccharose
	Monohexosen				Pentosen			Disaccharide		
Paratyphus-B-Bazillen, Gärtner-Bazillen, Ratinbazillen, Mäusetyphusbazillen, Psittakosebazillen, Paratyphus-A-Bazillen	S G*)	S G	S G	S G	S G	S G	S G	o. V.	S G	o. V.
Abortus der Stuten (Paratyphus-B-Bazillen)	S G	S G	S G	S G	S G	S G	S G	o. V.	S G	o. V.
Typhusbazillen	S	S	S	S	o. V.	o. V.	S	o. V.	S	o. V.
Hühnertyphusbazillen	S	S	S	S	o. V.	S	S	o. V.	S	o. V.
Ferkeltyphusbazillen	S G	S G	S G	S G	S G	S G	S G	o. V.	o. V.	o. V.
Gläßer-Bazillen	S G	S G	S G	S G	S G	S G	S G	o. V.	o. V.	o. V.
Bacillus suipestifer Kunzendorf	S G	S G	S G	S G	o. V.	S G	S G	o. V.	S G	o. V.

Anm. Auf das abweichende Verhalten des Ferkeltyphusbazillus gegenüber den die zwischen Ferkeltyphus und B. suipestifer Kunzendorf im Vergleich zum Para-B-Unterschiede hervortreten. Man ist daher berechtigt, Ferkeltyphus und B. suipestifer Ferkeltyphus und Para-B-hominis dar.

Als besondere Formen des Paratyphus sind schließlich noch Metritiden, eiterige Mastitiden (Gärtner-Infektionen) bei Kühen und andere lokal begrenzte Erkrankungen (z. B. Abszesse) zu nennen.

2. Morphologie.

Die tierpathogenen Bazillen der Paratyphusgruppe**) ähneln im wesentlichen den Typhusbazillen und gleichen den Erregern des menschlichen Paratyphus***). Sie sind lebhaft beweglich (Ausnahme Hühnertyphus), gramnegativ, peritrich begeißelt und sporenlos.

3. Kulturelles Verhalten.

a) Biologie (Differentialnährboden).

Auch in kultureller Beziehung gilt das eben Gesagte. Am besten gedeihen die Paratyphaceen auf schwach alkalischen Nähr-

*) S. = Säure, G. = Gas.

**) Im Rahmen dieser zusammenfassenden Darstellung sind einzelne Bakterienarten wie die Ferkeltyphusbazillen als in die Paratyphusgruppe gehörige dargestellt worden. Vom Standpunkt der neueren Systematik ist dies nicht zutreffend (s. Tabelle II). Eine weitergehende Darstellung der noch strittigen Frage erschien aber hier nicht angezeigt.

***) Die Schilderung kann sich daher hier auf das Wesentlichste beschränken, bzw. die Ausnahmen vermerken.

I.

Raffinose Trisaccharide	Amyl. sol. (Polysaccharide)	Dextrin (Polysaccharide)	Inulin (Polysaccharide)	Glyzerin 3-atomiger Alkohol	Erythrit 4-atomiger Alkohol	Adonit 5-atomiger Alkohol	Mannit (6-atomige Alkohole)	Dulcit (6-atomige Alkohole)	Sorbit (6-atomige Alkohole)
o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	S G	S G	S G
o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	S G	S G	S G
o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	S	o. V.	S
o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	S	S	o. V.
o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.
o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	S G
o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	o. V.	S G

Para-B-Bazillen sei besonders aufmerksam gemacht, ebenso auf die Übereinstimmung, Bazillus (hominis) hervortritt. Hier sei vermerkt, daß auch agglutinatorisch die gleichen als besondere Typen abzutrennen. Der B. suipestifer stellt die Übergangstype zwischen

böden. Das Wachstum ist im allgemeinen üppiger als das der Typhusbazillen; Ferkeltyphuskolonien wiederum wachsen feiner, die Hühnertyphusbazillen wie manche Paratyphusmutationen schleimig, stark erhaben, die Stutenabortuskolonien flach, mit mehr oder weniger konzentrischen Ringen. Letztere erreichen eine Größe bis zu 2 cm und haben eine granulierte, rissige, oft trockene Oberfläche, die zu einer gerunzelten, fast nie fehlenden Membrane zusammenzufließen pflegt und auch das Kondenswasser bedeckt. Auf Blutagar tritt keine Hämolyse ein.

Das Wachstum auf den gebräuchlicheren differentialdiagnostischen Nährböden zeigt die Tabelle I.

Indolbildung bleibt bei echten Paratyphaceen aus. Die bei gesunden Tieren gefundenen, paratyphusähnlichen Bakterien bilden zum überwiegenden Teil Indol. Kohlensäure- und Schwefelwasserstoffbildung sistieren bei 46°.

Das differentialdiagnostische Verhalten gegenüber verschiedenen Zuckerarten, höherwertigen Alkoholen usw. zeigt die Tabelle II.

b) Resistenz.

Die Paratyphusbazillen besitzen hohe Widerstandsfähigkeit gegenüber physikalischen Einflüssen: in eingetrockneten Kulturen wurden lebensfähige Keime noch nach 5 Monaten ermittelt, an ein-

getrockneten Seidenfäden nach 213 Tagen. In flüssigen Medien, wie Milch oder Bouillon, halten sich die Paratyphaceen außerordentlich lange lebensfähig. So wurde der Bacillus suipestifer noch nach 1½ Jahren lebend im Trinkwasser aufgefunden. Bei Erhitzung auf 60° sterben sie in einer Stunde; dagegen genügt 25 Minuten langes Erhitzen auf 70° oder 5 Minuten auf 75° nicht zur Abtötung, wohl aber 80°.

Gegen Salzlösungen bzw. Salze sind die Paratyphaceen verhältnismäßig unempfindlich. Daher sterben Paratyphuskeime im Pökelfleisch erst nach 75 Tagen ab. Auch gegen Räuchern, Kochen (Wurstbrei) und Braten sind sie in großen Stücken (ebenso im Fischfleisch) widerstandsfähig. Gegen Fäulnis sind die Bazillen sehr resistent, daher zeigen sie eine viel größere Lebensfähigkeit als der Typhusbazillus. Dagegen sind sie empfindlich gegen die bakterizide Wirkung normalen Pferdeserums.

c) Verhalten gegen Desinfizientien.

1%iges Formalin in Bouillon wirkt sicher tötend, ebenso, wenigstens bei dem Bacillus suipestifer, frisch gebrannter Kalk und Kalkmilch, ferner 2,5%ige wässerige Antiforminlösung. Dagegen bewirkt Formalin, durch Milch 25000fach verdünnt, keine Vernichtung. 1%ige Karbolsäure und 0,0075%ige Sublimatlösung töten. In allen eiweißhaltigen Medien ist, was praktisch wichtig ist, die Wirkung der Desinfektionsmittel herabgesetzt.

In essigsauren Konserven sterben Paratyphusbazillen in 2—3 Stunden ab, ebenso bei 30%igem Zusatz von Zitronen-, Wein-, Apfel- und Traubensäure. Auch Zitronensaft sowie verdünnter Essig töten Rattenseuchebakterien der Gärtner-Gruppe. Die Toxine der gleichen Bakterien werden durch Essig unwirksam gemacht. Fleisch, durch Einlegen in Speiseessig (Sauerbraten, Beizen!) behandelt, enthält bei 4tägiger Einwirkung keine lebenden Paratyphaceen mehr (Möglichkeit der Bedingttauglichmachung des Fleisches paratyphöser Tiere). Chlorwasserstoffpepsin (1%ig) greift nur die auf 60° erhitzten Bazillen an.

In borsäurehaltigem Fleisch wachsen Gärtner-Bazillen, ebenso in Kalb- oder Schweinefleischbouillon mit 0,5%iger Borsäure.

4. Verhalten zum Körper.

a) Eingangspforten.

In den meisten Fällen liegen beim Paratyphus der Haustiere Kontaktinfektionen vor. Sie erfolgen in der Regel oral, möglicherweise auch von den Tonsillen aus (Übertritt in die Blut- und Lymphbahn), weniger häufig durch den Mastdarm oder die Vagina (Abortus der Stuten), die Subkutis, Urethra oder die Euterzitzen (paratyphöse Mastitis der Kühe). Bei subkutanen Infektionen entstehen gewöhnlich nur lokale Prozesse. Bei der Kälberruhr sind experimentelle Übertragungen vom Nabel aus gelungen, in deren Gefolge Septikämien eintreten (für Kälberruhr auch intrauterine Infektion angenommen). Die Aufnahme durch die Atmungswege kann gelegentlich eine Rolle spielen (durch Para-B.-Bazillen verursachte Kälberpneumonien; Lokalisation des Ferkeltyphus in den Lungen ohne Darmveränderungen). Experimentell verursachte Infektionen der Nasenschleimhaut sind ergebnislos verlaufen.

b) Disposition.

Die Disposition wird durch alle schwächend auf den Organismus einwirkenden Nebenumstände, wie Erkältung, Ermüdung u. a.,

erhöht. In erster Linie entscheidet aber über das Angehen der Infektion die Menge der aufgenommenen Bazillen bzw. ihre Giftigkeit.

Saugferkel in den ersten Lebenswochen sind dem Erreger des Ferkeltyphus gegenüber resistenter als in späteren. Über 3 Monate alte Ferkel erkranken überhaupt nicht oder nur ausnahmsweise. Nasse Witterung bzw. feuchter Boden scheinen die Disposition für die Hühnertyphusinfektion zu begünstigen. Neugeborene Kälber haben eine große Vulnerabilität des Darmes gegenüber den Erregern der Ruhr (Fehlen der Verdauungssäfte, insbesondere der Magensäure, sowie der Antagonisten infolge Keimfreiheit des Darmes der Neugeborenen). Die Disposition wird weiter erhöht durch Verdauungsstörungen und Diätfehler. Der Bacillus suipestifer bzw. andere Vertreter dieser Gruppe, wie Gärtner-Bazillen, entfalten ihre pathogene Wirkung bei Schweinen im allgemeinen nur im primär durch das filtrierbare Virus der Schweinepest geschwächten Körper.

c) Inkubation.

Von der Aufnahme der Infektionskeime bis zum Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen kann eine sehr verschieden lange Zeit vergehen (akute Gastroenteritis mit anschließender Septikämie auf der einen, chronisch verlaufende Infektionen auf der anderen Seite).

Die durchschnittliche Inkubationszeit beträgt 3—6 Tage, bei der Ruhr der Kälber zumeist nur 1—3 Tage oder nur einige Stunden nach der Geburt; Ruhrerkrankungen 4—8 Tage nach der Geburt sind selten. Bei Ferkeltyphus besteht meist längere Inkubation, außer bei direkter Verfütterung größerer Mengen von Kulturen, wo Erkrankungen schon am nächsten oder übernächsten Tage in die Erscheinung treten. Beim Abortus der Stuten beträgt die Inkubationszeit sowohl bei experimenteller wie spontaner Infektion 14, beim Hühnertyphus 4, bei Kanarienpsittakose 1—2 Tage; Verfütterung von nicht agglutinablen Bakterien aus der Paratyphus-Gärtner-Gruppe an einen Hund rief Erkrankung nach 24 Stunden hervor.

d) Krankheitsbild.

Die paratyphösen Erkrankungen setzen mit Mattigkeit, Versagen der Futteraufnahme, Schüttelfrösten und Fieber ein. Der Verlauf ist entweder akut (z. B. Kälberruhr, Gastroenteritis, Rattenseuche) oder mehr oder weniger chronisch (Ferkeltyphus). Lokale Erkrankungen bedingen ein besonderes Krankheitsbild (z. B. Euterentzündungen).

Gewöhnlich steht bei paratyphösen Erkrankungen diejenige des Darmes im Vordergrunde. Es können aber auch solche der Lungen prävalieren (z. B. beim Ferkeltyphus oder der paratyphösen Pneumonie der Kälber) bzw. rein septikämische Fälle auftreten (Kälber und Ziegen). Letzteres sieht man auch bei älteren Tieren (paratyphöse Nephritis der Kühe, Bakteriurien, Septikämie bei Hunden).

e) Pathologisch-anatomischer Befund.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind für die einzelnen Tierarten im Prinzip die gleichen, besonders wenn Paratyphus-B- oder Gärtner-Bazillen die Ursache der Erkrankung abgeben und septikämische Erscheinungen bestanden haben (u. a. Blutungen an den serösen Häuten). Bei einzelnen Repräsentanten, die durch besondere agglutinatorische und biochemische Eigentümlichkeiten ausgezeichnet sind, liegen charakteristische Abweichungen im Zerlegungsbilde vor, z. B. Ferkeltyphusgeschwüre, besonders im Dickdarm (Fig. 4), die eine große Ähnlichkeit bzw. makroskopisch eine Übereinstimmung mit den typhösen Prozessen beim Menschen zeigen.

f) Fundstätten im Körper vor, während und nach der Erkrankung.

Einzelne tierpathogene Vertreter der Paratyphusgruppe sind bei gesunden Tieren im Darm gefunden worden (z. B. Paratyphusbazillen bei rund 8% der Schlachtschweine), ebenso im Fleisch; im Blut und der Galle dagegen nicht.

Paratyphaceen bzw. ihnen ähnliche Bakterien wurden ferner im Kote gesunder Pferde, Rinder, Hunde, Kaninchen, Meerschweinchen, Mäuse, wilden Ratten, Gärtner-Bazillen bei zahmen Ratten in der Milz, endlich bei Gänsen ermittelt. Als gelegentlicher Befund sind Paratyphusbazillen weiter im Vestibulum von Kühen, der Leber eines Hundes, ferner als Sekundärbakterien bei einem tollen Hunde gefunden worden. Die saprophytische Existenz der tierpathogenen Paratyphusbazillen ist somit bewiesen.

Bei dem septischen Verlaufe, den die intravitalen Infektionen in den meisten Fällen nehmen, findet man die Erreger in allen Organen (z. B. Psittakose, Paratyphus-Gärtner-Infektionen , der Kälber).



Fig. 4. Bisweilen zeigen die „typhösen“ Geschwüre nicht die runde, sondern eine unregelmäßige, wie angenagt aussehende Begrenzung und ähneln dann den Geschwüren beim Typhus des Menschen noch mehr.

In anderen Fällen finden sich die Erreger, besonders bei chronischem Verlauf, nicht mehr in allen Organen, sondern nur noch am Orte der primären oder sekundären Ansiedelung (z. B. den Lungen beim Ferkeltyphus, den Därmen bzw. den zugehörigen Lymphknoten, in der Harnblase, in Abszessen). Die Gallenblase dürfte auch bei Tieren eine Prädilektionsstelle für die Ansiedelung von Paratyphusbazillen abgeben.

Nach der Erkrankung werden die Erreger vielfach ausgeschieden.

So sind für Kälber pathogene „Schweinepestbazillen“ noch 14 Tage nach völliger Genesung im Kote, bei Hunden Paratyphusbazillen 7 Tage, bei Schafen Gärtner-Bazillen 3 Wochen nach der Fütterung, nicht dagegen mehr nach 4—5 Wochen gefunden worden.

Nachweis. Materialentnahme.

Der Nachweis in den Fäzes ist in vielen Fällen (z. B. beim Ferkeltyphus bei der gewöhnlichen Art der Untersuchung) nicht einfach zu erbringen. Die Züchtung auf elektivem Wege erfolgt heute allgemein durch Aussaat von Organmaterial bzw. Kot, Urin u. a. auf Conradi-Drigalski-, Malachitgrün-, Endo- oder anderen Platten eventuell nach Anreicherung in Galle oder Gallebouillon. Für die weitere Identifizierung verdächtiger Keime dient die Agglutination (Probe- bzw. titrimetrische Agglutination mit einem oder verschiedenen in Frage kommenden Immunseren). Bei Einsendung von Blutproben, die bei den paratyphösen Tiererkrankungen heute noch keine große

Rolle spielt, wird die Agglutinationsprüfung mit einer oder verschiedenen Testflüssigkeiten oder Verreibungen der in Frage kommenden lebenden oder abgetöteten Bazillen ausgeführt. Auch hier eventuell Vorprobe mit hochkonzentrierten Serumverdünnungen. Beim ansteckenden Verwerfen der Stuten (Venenpunktion) werden neben der Agglutination die Komplementablenkung, Konglutination und K. H.-Reaktion*) diagnostisch verwertet.

In der Praxis der sogenannten bakteriologischen Fleischbeschau ist weiter das Präzipitationsverfahren mit bestem Erfolge für den Nachweis von Paratyphusinfektionen herangezogen worden. Die erweiterte Anwendung dieser Methode erscheint auch für alle anderen Fälle, wo ähnliche Infektionen vorliegen, angängig und erfolgversprechend, besonders wenn es sich um Massenansiedelungen der betreffenden Bazillen handelt, also bei Septikämien bzw. lokalen Erkrankungen.

Für die Materialentnahme bestehen keine besonderen Vorschriften. Die bakteriologische Seuchenfeststellung bei den Paratyphuserkrankungen erfolgt meist an Leichenmaterial, also durch Untersuchung von Organen. Für die Entnahme und den Versand derselben sei auf die im Kapitel „Rotlauf“ dieses Lehrbuches wiedergegebenen Vorschriften verwiesen. Spezielle Vorschriften für die Entnahme und den Versand von Proben — Paratyphuserkrankungen werden gelegentlich anläßlich der bakteriologischen Fleischbeschau festgestellt — sind in der allgemeinen Verfügung des preußischen Landwirtschaftsministeriums vom 20. April 1914 I. A. IIIe 947 angegeben.

g) Ausscheidungswege (Stuhl, Urin, Auswurf usw.)

Die Paratyphaceen werden in den meisten Fällen mit dem Kote und Urin ausgeschieden und zwar, wie durch experimentelle Untersuchungen des Kotes von Mäusen festgestellt ist, lange Zeit und in großen Mengen unabhängig vom Infektionsmodus.

Die Möglichkeit einer Ausscheidung mit der Milch muß zugegeben werden, ist aber noch nicht bewiesen, trotz zahlreicher Befunde von Paratyphusbazillen in diesem Medium. Im Exkret der oberen Luftwege von Tieren sind — etwa in Analogie zu dén Befunden beim Menschen — Paratyphaceen noch nicht ermittelt worden. Die Ausscheidung erfolgt ferner durch die Scheide beim Abortus der Stuten bzw. anderer Tiere (Ziegen), auch durch die infizierten Früchte bzw. ihre Hüllen, bei Entleerung von Abszessen, die durch Paratyphusbazillen bedingt sind, durch das Sekret eiternder Wunden usw.

h) Tierpathogenität.

Die großen Haustiere besitzen im allgemeinen keine erhebliche Empfänglichkeit, namentlich macht die künstliche Herbeiführung tödlicher Infektionen auf dem Fütterungswege oft Schwierigkeiten.

Gewöhnlich treten mehr oder weniger schwere oder auch keine Darmstörungen, eventuell auch hohes Fieber auf. Ebenso verlaufen oft die Infektionen von der Subkutis (Abszesse) aus. Sogar intravenöse Injektionen (z. B. von Schweinepestbazillen) werden von Pferden und Rindern meist überwunden. Auf der anderen Seite finden wir bei den Paratyphusbazillen die Fähigkeit, Stallenzootien zu veranlassen (z. B. bei Rindern, Abortus der Stuten).

Verhältnismäßig stark tritt die Pathogenität für kleinere Haustiere, besonders für Kälber, in einmal infizierten Beständen hervor.

Die primäre Empfänglichkeit von Schweinen für Fütterungsinfektionen mit Paratyphus-B-Gärtner- und Suipestiferbazillen ist keine große. Intravenös injiziert wirken die letzteren oft in kleinsten Dosen tödlich (Septikämie).

---

*) K. H.-Reaktion = Komplementablenkung, veranschaulicht durch Hämagglutination. Als hämolytisches System dienen meist rote Blutkörperchen vom Meerschweinchen und Normalrinderserum (Hämolysin) gegenüber Pferdekomplement.

Hohe Kontagiosität in einmal infizierten Beständen zeigt der Ferkeltyphusbazillus, der nach den bis jetzt vorliegenden Erfahrungen bei anderen Haustieren nicht vorkommt. Auch die Befunde beim Menschen sind bis auf weiteres noch zweifelhaft.

Der Hühnertyphusbazillus ist unter natürlichen Verhältnissen pathogen für Hühner, Puten, Pfauen, Perlhühner, nicht dagegen für Gänse, Enten und Tauben.

Die Pathogenität für kleine Versuchstiere ist bei fast allen in Frage kommenden Angehörigen der Kolityphusgruppe eine große, jedoch schwankend.

Mäuse, Meerschweinchen (Pseudotuberkulose, bedingt durch Gärtner-Bazillen) und Kaninchen sind meist auf jede Art leicht zu infizieren, auch durch Fütterung. Ratten sind dagegen, beispielsweise für Schweinepestbazillen, wenig oder gar nicht empfänglich, Tauben sehr empfindlich, Hühner resistent.

i) Giftbildung.

Die Frage, ob die Paratyphusbazillen echte Toxine im Sinne des Diphteriegiftes zu bilden imstande sind, ist noch offen. Die Gifte gehen wahrscheinlich bei infizierten Tieren nicht in das Blut über. Wo der Nachweis von Toxinen anscheinend gelungen ist, handelt es sich wohl um Endotoxine.

Das Giftbildungsvermögen ist keine konstante Eigenschaft der Paratyphusbazillen. Die Toxizität schwankt in demselben oder noch höherem Maße wie die Pathogenität und Virulenz.

k) Immunität, Serodiagnostik.

Im Verlauf der paratyphösen Erkrankungen entstehen Antikörper, die eine mehr oder weniger langandauernde Immunität hervorrufen. Solche Tiere erscheinen oft lebenslänglich immun. Die gleichen Antikörper entstehen auch nach Vorbehandlung mit steigenden Mengen der Erreger, d. h. bei der Immunisierung. Sie finden für die passive Immunisierung anderer Individuen zum Zweck der Schutz- und Heilimpfung Verwendung (s. unter aktive und passive Immunisierung und Prophylaxe), werden aber auch für die Zwecke der Serodiagnostik, insbesondere bei Ausführung der Agglutination, verwandt. Serodiagnostisch ist wichtig, daß die einen Substanzen, z. B. die die K. H.-Reaktion hemmenden (Abortus der Stuten), vorhanden sein können, während die agglutinierenden und ablenkenden fehlen und umgekehrt.

Praktisch hat in erster Linie die Agglutination für die Differenzierung aus Organen oder auch Stuhl und Urin isolierter verdächtiger Keime Bedeutung (Probeagglutination mit spezifischem Immunserum, Verdünnung 1:100; bei positivem Ausfall Agglutination mit weiter gehenden Verdünnungen eventuell unter Heranziehung anderer differential-diagnostisch in Frage kommender Sera). Die Untersuchung des Serums erkrankter oder verdächtiger Individuen nach Art des Gruber-Widal hat in der Tierheilkunde noch keine große Bedeutung erlangt (s. unter Nachweis).

Das agglutinatorische Verhalten der einzelnen Vertreter der Paratyphus-Gärtner-Gruppe zeigt die Tabelle III.

Der Castellanische Absättigungsversuch ist für die tierpathogenen Vertreter der Paratyphusgruppe mehrfach zur Differenzierung (Paratyphus-, Schweinepest-, Mäusetyphus-, Fleischvergiftungsbazillen) herangezogen, auch sind gewisse Gegensätze, jedoch keine gesetzmäßigen Ergebnisse ermittelt worden.

Bei der Präzipitation verdient die Schichtprobe vor der Mischprobe den Vorzug. Untersucht werden Organ- bzw. Fleischauszüge.

Tabelle III.

Stamm / Titer	Typhusserum 16 000	Paratyphus-B-Serum 16 000	Gärtner-Serum 16 000	Mäusetyphusserum 16 000	Psittakoseserum 8000	Hühnertyphusserum 8000	Paratyphus-A-Serum 16 000	Suipestifer Kunzendorf-Serum 16 000	Ferkeltyphusserum 40 000	Gläßer-Serum 20 000
Typhusbazillen . .	16 000	3 200	4 000	negat.	negat.	negat.	negat.	negat.	negat.	negat.
Paratyphus-B-Baz.	400	16 000	8 000	400	200	200	„	„	„	„
Abortus der Stuten	400	4 000	4 000	16 000	8 000	3 200	„	„	„	„
Gärtner-Baz.	400	8 000	16 000	negat.	200	200	„	„	„	„
Ratinbaz.	negat.	8 000	16 000	200	negat.	4 000	„	„	„	„
Mäusetyphusbaz. .	„	800	400	16 000	16 000	4 000	„	„	„	„
Hühnertyphusbaz. .	4 000	16 000	16 000	1 600	400	16 000	400	„	„	„
Psittakosebaz. . . .	negat.	16 000	16 000	16 000	16 000	200	negat.	„	„	„
Paratyphus-A-Baz.	„	200	200	400	200	200	16 000	„	„	„
Suipestifer Kunzendorf-Baz.	„	negat.	negat.	4 000	200	negat.	negat.	16 000	40 000	20 000
Ferkeltyphusbaz. .	„	„	„	4 000	200	200	„	16 000	40 000	20 000
Gläßer-Baz.	„	„	„	3 200	200	200	„	16 000	40 000	20 000

Mittels der Komplementablenkungsmethode ist eine Trennung der Gärtner- und Paratyphusgruppe möglich, eine Differenzierung in Untergruppen jedoch nicht. Innerhalb der Gärtner-Gruppe sollen die Ratinbazillen eine besondere Stellung einnehmen.

Anaphylaktische Reaktionskörper scheinen in einzelnen Immunseren vorhanden zu sein, wie in passiven Anaphylaxieversuchen festgestellt worden ist. Eine Spezifität war bei diesen Versuchen nicht zu erkennen.

l) Aktive und passive Immunsierung. Spezifische Therapie (Mechanismus der Serumwirkung).

Dafür, daß eine aktive Immunisierung per os gelingt, kann als Beispiel die bei vielen älteren Ratten vorhandene erworbene Immunität angesehen werden, indem die Ratten Gelegenheit haben, die in Abfällen und Sielen verbreiteten Bakterien aufzunehmen und sich zu immunisieren. Ebenso ist eine Immunisierung per os gegen Mäusetyphus, Pseudotuberkulose und die Erreger der Fleischvergiftungen bei Meerschweinchen gelungen. Eine hochgradige Immunität ist nur bei Immunisierung mit lebenden Bazillen eingetreten.

Bei parenteraler Einverleibung gelingt die Erzeugung der Immunität auch mit abgetöteten Bakterien, wenn genügend große Mengen verwandt werden (z. B. Ferkeltyphus). Die dabei entstehenden Immunsubstanzen richten sich nicht nur gegen die Erreger, mit denen immunisiert worden ist, sondern gegen die ganze Gruppe der Verwandten. Die spezifische Serum- bzw. Vakzinationstherapie findet breitere Anwendung bei der Kälberruhr, gegen Kälberpneumonie, Ferkeltyphus, Hühnertyphus, neuerdings auch gegen den Abortus der Stuten (s. unter individuelle Schutzimpfung).

Die Wirkung der Sera ist noch nicht genügend studiert. Es steht fest, daß die Bakteriolysine des „menschlichen" Paratyphusserums nicht nur menschliche Paratyphusbazillen, sondern auch Mäusetyphus-, Schweinepest-, Psittakose- und Kälberruhrbazillen, nicht dagegen Gärtner-Bazillen zur Lösung bringen. Das gleiche trifft für das Gärtner-Serum zu. Im bakteriziden Reagensglasversuch sind spezifisch wirksame Substanzen gegenüber den Erregern des Abortus der Stuten nicht zu ermitteln gewesen.

Die Paratyphus-Gärtner-Sera enthalten weiter Bakteriotropine von nicht unerheblicher, aber nicht streng spezifischer Wirkung.

5. Spezielle Epidemiologie.

Ursprüngliche Heimat der Seuche.

Bei den paratyphösen Erkrankungen der Haustiere handelt es sich fast stets um endemisch auftretende Infektionen, von denen aus die Verschleppung von Stall zu Stall erfolgt. Seuchengänge nach Art von Epidemien sind bisher (mit Ausnahme des Abortus der Stuten (Provinz Zeeland in Holland) nicht bekannt geworden. Die Gründe hierfür sind, z. B. für den Ferkeltyphus, schon angegeben.

Die Erkrankungen kommen überall da vor, wo Stallhaltung der Haustiere (Kälberruhr) üblich ist und sind in der landwirtschaftlichen Praxis seit langem bekannt. Die ersten ätiologischen Feststellungen sind für die Kälberruhr in Holland (Hochzuchten) gemacht worden. Die durch den Bac. nodulifaciens verursachten Erkrankungen der Leber bei Kälbern sind hauptsächlich in Deutschland beobachtet, aber auch in Frankreich als eine Form der Pseudotuberkulose beschrieben worden. Die pseudotuberkulösen Prozesse bei Nagern sind in den verschiedensten Teilen der Welt gesehen worden. Das gleiche gilt für die durch Mäuse- und Rattenschädlinge bedingten Seuchen. Der Ferkeltyphus ist in Deutschland, hauptsächlich in den letzten Jahren, in Hannover, Westfalen, Braunschweig, Lippe-Detmold, Ost- und Westpreußen, Posen, Pommern, Brandenburg, Mecklenburg, Elsaß-Lothringen und Hamburg festgestellt worden. Sein Vorkommen in Sachsen ist auf Grund früherer Berichte anzunehmen, für Nordamerika wahrscheinlich, ebenso ist die Krankheit in Italien und besonders in Argentinien weit verbreitet. Das Herrschen des Hühnertyphus ist bisher nur in der Provinz Posen und in Holland bakteriologisch sichergestellt worden. Das Vorkommen in England, Frankreich und Argentinien ist wahrscheinlich. Die Erreger der Psittakose sind erstmalig in Frankreich (Paris) isoliert worden, einwandfrei bestimmte Psittakoseerkrankungen bei Kanarienvögeln in Berlin und anderen Städten Deutschlands. Der Abortus der Stuten ist in Amerika, Holland, Frankreich, in Deutschland neuerdings in Ost- und Westpreußen und Posen ermittelt worden.

Wege der Verschleppung des Keimes. Lokale Entstehung der Seuche.

Die direkten Infektionen erfolgen durch kranke oder anscheinend gesunde Keimträger (Bazillenträger, Dauerausscheider; siehe Vorkommen vor, während und nach der Erkrankung).

Mittelbare Infektionen können durch Wasser, das u. a. durch Kot, Urin, Schlacht- oder Krankheitsprodukte von Tieren (Abortus der Stuten) verunreinigt ist, zustande kommen; die Milch ist gleichfalls als Verbreiterin der Infektionen zu beachten (paratyphöse Mastitis, Übertragung auf Saugkälber, Ferkel). Verbreitung durch Zwischenträger, wie Insekten, ist bisher nicht bekannt geworden.

Zeitliche und örtliche Disposition.

Naturgemäß treten paratyphöse Erkrankungen, die dadurch ausgezeichnet sind, daß sie in erster Linie das Jungvieh befallen, zu den Zeiten gehäuft auf, in denen die meisten Geburten stattfinden. Der infektiöse Abortus der Stuten zeigt sich in den ersten Monaten des Jahres, der Ferkeltyphus herrscht in stärkerer Ausbreitung zu der Zeit, wo die Tiere lediglich im Stalle gehalten werden, also im Winter. Im Sommer, wenn die Ferkel nicht in engen Buchten zusammengehalten werden, sondern Auslauf oder gar Weide haben, tritt der bösartige Charakter der Seuche weniger hervor. Auch bei der Kälberruhr kommen Erkrankungen während des Weideganges seltener vor.

6. Prophylaxe.

Allgemeines.

Die allgemeine Prophylaxe muß die Aufnahme der Erreger zu verhindern suchen und demzufolge alle Momente umfassen, die für das jeweilige Leiden eine Bedeutung haben.

So muß bei der Kälberruhr bereits auf die Behandlung des Muttertieres Sorgfalt verwandt werden, indem es einige Zeit vor der Geburt nach Desinfektion der Klauen bzw. Waschung des Körpers aus dem infizierten Stalle entfernt wird, eine saubere Einstreu erhält, antiseptische Spülungen der Scheide und ihrer Umgebung vorgenommen werden. Bei der Geburt muß auf peinlichste Sauberkeit gehalten werden (Auffangen des Jungen mit dem Rücken nach unten auf einem sauberen Tuche). Wichtig ist die Nabelpflege (Abbinden. Alkohol- oder Teerverband), die Fürsorge für Aufnahme sauber ermolkener Kolostralmilch unmittelbar nach der Geburt. um die Verdauungssäfte zur Tätigkeit anzuregen, die Verhinderung des Knabberns des Neugeborenen an der Streu (Maulkorb, unterbringen in Einzelständen oder desinfizierbaren Kästen), Tränkung mit abgekochter Milch. In entsprechend abgeänderter und durchführbarer Form ist bei ruhrartigen Erkrankungen anderer Jungtiere vorzugehen.

Kranke oder verdächtige Tiere sind abzusondern, ihre Entleerungen (Kot, Urin, abortierte Früchte, Eihäute) bzw. die Einstreu wirksam zu desinfizieren bzw. zu vernichten, die Stallplätze, Jaucherinnen usw. zu reinigen und zu desinfizieren. Chronische Kümmerer, die die Krankheit dauernd im Stalle heimisch machen. sind zu schlachten. Sie sind schlechte, unrentable Futterverwerter und gefährliche Seuchenverbreiter.

Das Personal, das bei der Geburt oder Wartung beteiligt ist, muß zu besonderer Sauberkeit und Pflichttreue angehalten werden; Bekleidungsstücke sind zu desinfizieren und zu waschen, ebenso Gegenstände, die für die Wartung der Tiere gedient haben, wie Striegel, Putzzeuge, auch Geschirre, Sättel, Decken. Die Geschlechtsteile männlicher Tiere, die als Überträger in Frage kommen, z. B. der Zuchthengste beim Abortus der Stuten, sollen vor und nach dem Deckakte desinfiziert werden. Das gleiche gilt für Stuten in gefährdeten Bezirken oder beim Verdacht des Herrschens der Seuche in der Gegend.

Endlich kann noch die Anzeige bzw. veterinärpolizeiliche Behandlung der Seuchen ins Auge gefaßt werden*).

Individuelle Schutzimpfung.

Die Sera gegen die Kälberruhr (Paratyphus-, insbesondere Gärtner-Infektionen) werden neugeborenen Kälbern zum Schutz gegen die Infektion in Mengen von 10—15 ccm subkutan injiziert. Unter Umständen ist eine Wiederholung der Injektion notwendig (Vorsicht wegen anaphylaktischer Erscheinungen, falls das Serum, wie meistens üblich, von Pferden gewonnen wird). Die durch die gleichen Bakterien verursachten Kälberpneumonien werden prophylaktisch in derselben Weise bekämpft. Das Serum wird aber auch zu Heilzwecken angewandt. Dosis 40—50, bei erwachsenen Tieren 50—100 ccm, nötigenfalls mit Wiederholung der Spritzung nach einem Tage. In Beständen, wo sich die Krankheit (erstes Erfordernis für den Erfolg ist die bakteriologische Sicherstellung des Erregers) nicht beheben läßt, erscheint die aktive Immunisierung am Platze. Versuche größeren Umfangs liegen jedoch nicht vor.

Die Serumbehandlung des Ferkeltyphus ist versuchsweise aufgenommen, hat aber zu brauchbaren Ergebnissen nicht geführt. Dagegen hat sich die Schutzimpfung mit Vakzine bewährt**). Tiere bis zu 8 Tagen erhalten 5 ccm, über 8 Tage alte Ferkel 10 ccm. Die Tiere fiebern für einen Tag leicht, zeigen aber sonst keine weiteren Gesundheitsstörungen. Stark infizierte Bestände zeigen nach

*) Geschieht bis heute nicht, erscheint aber für so gefährliche Seuchen wie den Abortus der Stuten. wenn er sich nicht weiter ausbreiten soll, dringend angezeigt.

**) Auf die Bedeutung dieser Erfolge, vom Standpunkte der vergleichend-experimentellen Immunitätslehre, für die Beurteilung der menschlichen Typhusimpfungen sei besonders hingewiesen, weil die Ergebnisse unter den Bedingungen des Experimentes, d. h. unter Ansetzung von beweisenden Kontrollversuchen, gewonnen worden sind.

konsequenter Anwendung der Impfung bei jedem neugeborenen Wurf nach Ablauf von mehreren Monaten keine kranken Tiere mehr. Die Wirkung tritt besonders deutlich zutage, wenn sich der Besitzer entschließt, alle offensichtlich kranken Tiere zu schlachten oder anderweitig unterzubringen, so daß die Infektionen nicht mehr in so kräftiger Weise wie vorher auf die Jungtiere einwirken. Der Abortus der Stuten wird neuerdings mit sensibilisierten Schüttelextrakten (Parabortin) aus Paratyphusabortusbazillen bekämpft. Die Immunisierung soll möglichst frühzeitig erfolgen, jedenfalls vor Ablauf des 6. Monates der Trächtigkeit; sie hat sich insbesondere auf alle Stuten, welche verfohlt haben, zu erstrecken. Der Impfstoff wird subkutan angewandt. Bei der ersten Injektion erhalten die Tiere 10, bei der zweiten 20 ccm Impfstoff. Die Tiere sind 24 Stunden nach der Impfung nicht zur Arbeit zu verwenden. Der Impfstoff wird an Meerschweinchen ausgewertet. Mittelschwere Tiere erhalten 0,5 und nach 10 Tagen 1 ccm subkutan und werden nach 14 Tagen mit $^1/_{1000}$ ccm Kultur infiziert. Bleiben sie leben, während die Kontrollen in 2 Tagen sterben, ist der Impfstoff wirksam. Auch die Vakzinierung kommt in Frage, ebenso die Spritzung großer Mengen von spezifischem Paratyphusserum. Die Vakzination (bis zu 5 ccm Impfstoff, bei Puten und Pfauen auch 10 ccm) hat sich bei Hühnertyphus gleichfalls bewährt.

Die Bekämpfung der übrigen Paratyphusinfektionen hat sich in denselben Bahnen zu bewegen. Praktische Erfahrungen größeren Umfangs liegen nicht vor.

7. Gesetzliche Bestimmungen.

Die paratyphösen Erkrankungen werden durch veterinär-polizeiliche Maßnahmen nicht bekämpft. Lediglich für den Ferkeltyphus ist durch Erlaß des preußischen Landwirtschaftsministers vom 19. Dezember 1913 verfügt, daß Ferkeltyphus im Sinne des Viehseuchengesetzes als Schweinepest (!), (s. das einschlägige Kapitel), anzusehen ist.

Die sanitätspolizeiliche Beurteilung des Fleisches von beschaupflichtigen Tieren, die mit Paratyphus behaftet sind, erfolgt nach den Ausführungsbestimmungen zum Reichsfleischbeschaugesetz Das Fleisch ist beim Vorhandensein von Paratyphuskeimen als untauglich zu behandeln.

Aktinomykose.

Von

W. Pfeiler,

Vorsteher des Tierhygienischen Institutes zu Bromberg.

Mit 3 Figuren im Text.

1. Geschichtliches.

Die Aktinomykose ist eine chronische, nach der heute fast allgemein geltenden Lehre durch den Strahlenpilz, Streptothrix Aktinomyzes Harz, bzw. Varietäten desselben verursachte, unter hartnäckigen Eiterungen bzw. unter Bildung von bindegewebigen Geschwülsten verlaufende Infektionskrankheit des Menschen und der Haustiere, vornehmlich des Rindes und des Schweines. Von Langenbeck wies die Pilzrasen 1845 in kariös veränderten Lendenwirbeln eines Menschen nach, Hahn in der „Holzzunge" des Rindes. Um die Erforschung der Krankheit haben sich weiter Perroncito, Rivolta, Lebert, Boström, Wollf u. a. verdient gemacht. Die ätiologische Bedeutung wurde 1877 durch Bollinger beim Rinde, 1878 durch Israel beim Menschen klargestellt. Ponfick (1880), erwies die ätiologische Identität der menschlichen und tierischen Aktinomykose.

2. Morphologie.

Der Aktinomyzes*) bildet im Körper im allgemeinen gelbliche Pilzrasen, Drusen, die, besonders deutlich beim Menschen, weniger gut beim Rinde ausgeprägt, aus einem zentralen Geflecht dicht verfilzter grampositiver, unbeweglicher Fäden, Stäbchen und angeblicher Sporen und einem äußeren mantelartigen Kolben- oder Keulenkranz bestehen, der von den verdickten Enden der Fäden gebildet wird. Die Drusen, auch Aktinomyzes-Körner oder Stöcke genannt, sind bald nur mikroskopisch wahrnehmbar, bald sand- bis hirsekorn-, ausnahmsweise kleinerbsengroß (Komplexe von Pilzkolonien). In der Jugend sind die Körner grau durchscheinend, gallertig, später weißlich, dann gelblich, gelbbräunlich bis gelbgrünlich oder auch schwärzlich (Darm, Schwefeleisen?). Die äußere Form der Drusen ist maul- oder himbeerförmig. Von oben gesehen erscheinen die höchst gelegenen Keulen im ungefärbten Präparat als stark glänzende Kügelchen. Beim Senken des Tubus erkennt man, daß sie spitz in Fäden auslaufen.

*) Die Aktinomyzeten vegetieren zu einem Teil als Krankheitserreger, teils als Saprophyten. Die Definition, ob eine Spezies in die eine oder andere Gruppe gehört, ist auf Grund des Impfversuches (s. Pathogenität) schwer. Als Erreger der Rinderaktinomykose werden mehrere Varietäten (Actinom. albus, luteoroseus, sulfureus) unterschieden. Man trennt weiter in aërobe und anaërobe Arten. Endlich werden noch andere Erreger als Krankheitsursache angesprochen. Danach wäre der Begriff Aktinomykose kein ätiologisch einheitlicher.

Letztere bestehen aus einer Membran und Protoplasma und zeigen besonders an den Enden zahlreiche gabelförmige Teilungen mit Nebenästen (Sprossungen). Das Protoplasma enthält meist feine körnige Einlagerungen und dazwischen freiliegende mikrokokkenartige Körnchen bzw. helle Vakuolen (Sporen?). Die längeren Fäden zerfallen oft durch quergestellte Scheidewände in kürzere bzw. Stäbchen. Aus den kokkenartigen Gebilden entwickeln sich bei Auskeimung Stäbchen und diese wieder werden zu Fäden. In älteren Drusen sind breitere Fäden, die sich blaß und unregelmäßig färben (Degeneration), häufig anzutreffen.

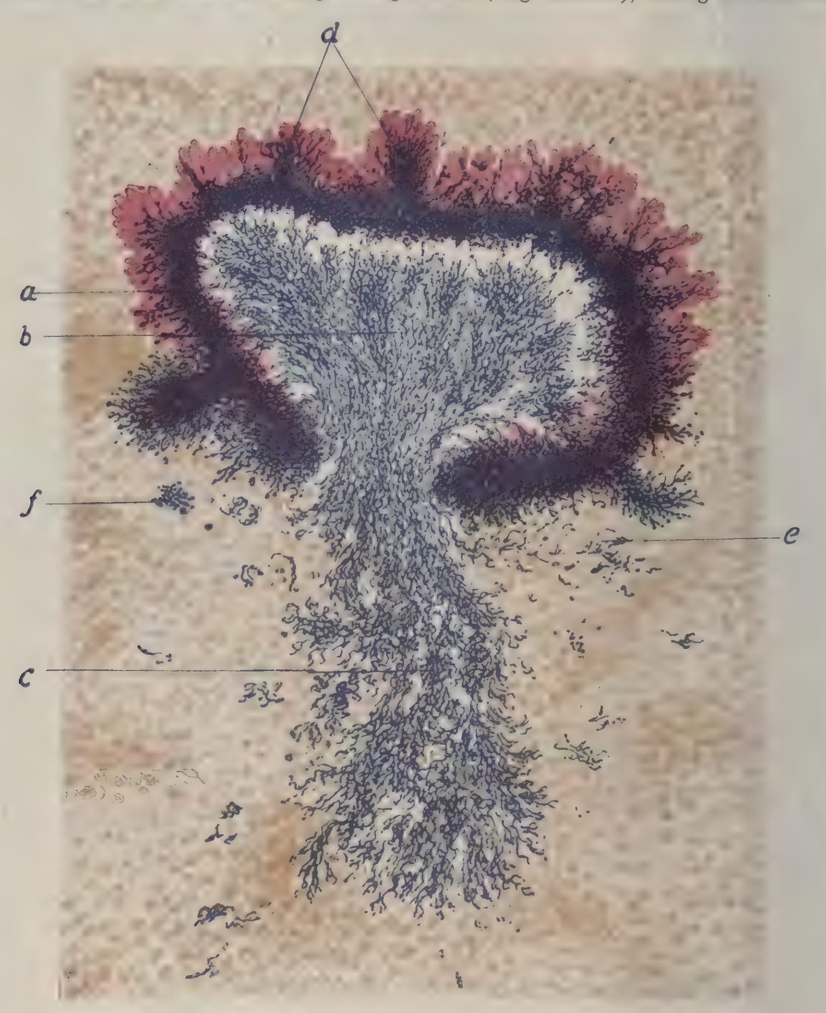


Fig. 1. Schnitt eines Kieferaktinomykoms des Rindes. (Nach Schlegel.) Zeiss, Okul. 2, homog. Imm. $^1/_{12} = ^1/_{530}$. — Vorfärbung mit Bismarckbraun, Färbung nach Gram mit Anilin-Methylviolett, Nachfärbung mit Eosin. Medianschnitt durch eine vollentwickelte Aktinomyzesdruse (einer Hohlkugel mit Öffnung vergleichbar). *a* Dichtes Fadengeflecht des Mantels (Keimlager). *b* Dünneres Fadenwerk des Hohlraumes, aus welchem das reichverzweigte Wurzellager (*c*) in das Gewebe hineinwächst. *d* Peripher ausstrahlende Fadenbüschel mit gut ausgeprägten Keulen, in welche hinein sich teils knopfförmig endende, teils verzweigte Fäden erstrecken. *e* Kürzere Fäden bzw. Stäbchen. *f* Sporoïde Körnerhaufen. Der Pilzrasen liegt in jungem Granulationsgewebe, aus Leukozyten, epitheloiden Zellen und großen oft mehrkernigen Zellen (Vorstufen von Riesenzellen) bestehend.

Die Fäden enden nach der Peripherie zu unter Anschwellung der Membran in die erwähnten Keulen oder mehr kugelförmigen Knöpfchen. Diese sind stark lichtbrechend, nach Angabe einiger Autoren strukturlos, nach anderen zierlich gestreift. Die Keulen können gelegentlich auch fehlen. Die Kolben wurden früher als Fruktifikationsprodukte (Konidien) aufgefaßt, stellen aber Degenerations- bzw. Involutionsformen dar (Vergallertung der Pilzscheide).

Als Ganzes betrachtet zeigt die Druse noch eine Eigentümlichkeit; sie ist nämlich nicht in sich geschlossen, sondern das Fadengeflecht (Keimlager) strahlt, da sich die Enden der bogenförmigen Aktinomyzesdrusen nicht völlig berühren, an einer Stelle des Kolbenmantels nach außen (Wurzellager, Wurzelgeflecht, das zwei nebeneinander gelegenen Drusen gemeinsam sein kann).

In Abstrichen aus Kulturen findet man sich vielfach verzweigende kürzere, meist aber lange Fäden oder neben diesen miteinander durch zarte, nur schwach gefärbte Bänder verbundene körnchenförmige Körper. Letztere können auch isoliert liegen. An den Haupt- oder Seitenfäden liegen zahlreiche knopfförmige Gebilde (Endauftreibungen). Seltener sieht man Fäden, die kolben- oder keulenartige Anschwellungen tragen und Stäbchenformen, die in anscheinend sporenhaltige Gebilde übergehen sowie sporenartige Formationen.

3. Kulturelles Verhalten.

Biologie.

Die Züchtung des Aktinomyzes aus dem Körper macht gewisse Schwierigkeiten. Die pathogenen Arten scheinen am besten unter Sauerstoffabschluß zu gedeihen, andere wieder auch bei Luftzutritt. Vorteilhaft ist die Beschickung einer großen Anzahl von Kulturen (50 und mehr) mit bakteriell nicht anderweitig verunreinigtem, möglichst frischem Material (Verreiben der Drusen im sterilen Mörser). Die Fortzüchtung von Generationskulturen bereitet, wenn ein Stamm einmal angegangen ist, gemeinhin keine Schwierigkeiten.

Auf Gelatine, Agar (eventuell unter Zusatz von 1% Traubenzucker oder Glyzerin), am besten aber schwach koaguliertem Rinderserum entstehen kleine tautropfenähnliche, anfänglich weiße Punkte, die sich später knopfartig über die Oberfläche erheben und grauweiß oder ganz weiß werden. Die Gelatine wird verflüssigt, die Kolonien sinken in sie ein. Auf Blutserum übertragen, entsteht bei Aussaat von Reinkultur und einer Temperatur von 37° C schon nach 24 Stunden ein dünner, gallertiger, grauer Belag, aus dem heraus weißliche knopfförmige Kolonien wachsen. Sie konfluieren miteinander und werden knorpelartig hart; die Oberfläche der Kultur sieht trocken und unregelmäßig, höckerig oder runzelig aus. Der Belag sitzt den Nährböden fest an (Wurzelgeflecht in sie hineinwachsend) und läßt sich schwer von denselben lösen. Später nimmt die Kultur einen gelbrötlichen bis ziegelroten Farbenton an, die einzelnen Kolonien haben dabei gewöhnlich einen etwas helleren bzw. grauweißen Saum. Der Nährboden färbt sich im übrigen gleichfalls gelblich oder rötlich. Das Kondenzwasser bleibt klar.

Im Gelatinestich langsame und spärliche Entwicklung eines weißlichgrauen, aus feinen Körnchen zusammengesetzten Fadens, der sich am Rande in feinste Strahlenbündel auflöst.

In alkalischer Bouillon kommt ein trockener, faltiger Überzug zur Entwicklung. Der Nährboden bleibt klar, am Boden bzw. den Wänden liegen Körnchen oder Membranen. Zusatz von Traubenzucker, auch von 10 Tropfen 1%iger Lösung schwefelsauren Natriums wird empfohlen.

Das Wachstum auf Kartoffeln ist langsam. Es entstehen graue Körnchen, die später zu erhabenen, am Rande faltigen und erhöhten Kolonien bzw. Belägen auswachsen und eine weiße oder schwefelgelbe, rötlichgelbe oder schimmelige Farbe annehmen.

In sterilisiertem Wasser wächst der Aktinomyzes charakteristisch in Form rötlicher Körnchen.

Milch wird peptonisiert. Das Wachstum ist körnig.

In flüssigem Serum oder Pleuraexsudat zeigen die Pilzfäden kapselartige Bildungen.

Der Aktinomyzes wächst ferner auf Leberagar, Eiern und anderen Medien.

Nach Untersuchungen von Bongert und Scheel, die sich an die Arbeiten von Berestnew und Silberschmidt über Befunde beim Menschen anlehnen, ist der Erreger der Rinderaktinomykose nicht ein einheitlicher Organismus, die Krankeit ist vielmehr „polybakteriell". Sie fanden bei geschlossener Kieferaktinomykose ein feines, pleomorphes, gramfestes, sporenloses, unbewegliches, nicht säurefestes Stäbchen von 1,5—3 μ Länge und 0,5 μ Breite, das in flüssigen Medien zu Fäden auswächst und aërob sowie anaërob kultivierbar ist. Die Kolonien auf Schrägagar sind weiß, unregelmäßig, vergrößern sich, werden im Zentrum stärker und nehmen stumpfkegelförmige Gestalt an; nach etwa 4 Wochen sind sie gelblich bis rotbraun. Die Kolonien sind im Gegensatz zum Aktinomyzes leicht mit der Platinöse vom Nährboden abzuheben. Im Kondenzwasser, das sich nur anfangs trübt, findet sich ein grauweißes, körniges Sediment, das aus zusammengeballten Haufen nicht verzweigter Fäden besteht.

Bei der Zungenaktinomykose des Rindes findet man nach Bongert ausnahmlos bei steriler Entnahme Reinkulturen eines diplokokkenartigen, kleinen, etwas dickeren Stäbchens als das vorher beschriebene, das gleichfalls unbeweglich ist, sich aber nicht nach Gram färbt, sich nicht verzweigende Fäden und in älteren Kulturen kolbige Endanschwellungen bildet. In gefärbten Präparaten aus dem Körper zeigt es häufig Diplokokkenform (Polfärbung). Das Stäbchen wächst auf Agar in Form runder, bläulich durchscheinender, zähgallertiger festhaftender Kolonien; Bouillon wird getrübt, Gelatine und Serum nicht verflüssigt.

Ähnliche Befunde wie Bongert haben Lignières und Spitz erhoben. Sie nennen die von ihnen studierte, in Argentinien unter Rindern epidemisch auftretende Krankheit im Gegensatz zur Aktinomykose „Aktinobazillosis".



Fig. 2. 7 Monate alte Reinkultur eines Aktinomyzesstammes aus menschlicher Aktinomykose: Strichkultur auf Glyzerinleberagar, hellgelbe, erhabene, am Rande wie leicht bereifte Knötchen enthaltend; infolge der Farbstoffbildung ist der Nährboden dunkel rostbraun. Nat. Größe. (Nach Schlegel.)

Resistenz.

Der Aktinomyzes ist ein Jahr und länger gegen Austrocknung widerstandsfähig. Temperaturen von 60° töten aërob wachsende Aktinomyzeten in 5 Minuten, die sogenannten Sporen in der gleichen Zeit bei 75°. Nach anderen Autoren sollen letztere durch Kochen während 14 Minuten nicht vernichtet werden. In Bouillon suspendierte Sporen sind bei starker Bestrahlung durch Sonnenlicht nach $6^1/_2$ Stunde ungeschädigt, nach $14^1/_2$ stündiger Bestrahlung abgetötet. Sporen im trockenen Zustande können 238 Stunden ohne Schädigung bestrahlt werden.

Verhalten gegen Desinfizientien.

5%ige Karbolsäure ist unwirksam, Sublimat (1:1000) wirkt erst nach 5 Minuten. 1%iges Jodkalium, zum Nährboden zugesetzt, hemmt die Entwicklung nicht, nach anderen Autoren genügt ½% dazu.

4. Verhalten zum Körper.

a) Eingangspforten.

Die natürliche Infektion erfolgt meist vom oberen Verdauungstraktus aus nach Verletzung der Schleimhaut des Mundes bzw. Maules oder Zahnfleisches.

Eine besondere Rolle spielen dabei u. a. Getreidegrannen, vornehmlich die der Gerste, ferner Gräser, Strohhalme, an denen die in der Natur weit verbreiteten Aktinomyzeten haften. Der Eintritt in den Körper erfolgt weiter entlang den Ausführungsgängen der Speicheldrüsen oder durch die Taschen der Tonsillen, wenn in diese Grannen, Spelzen oder andere Teilchen hineingeraten. Die Widerhäkchen der Grannen bewirken, daß sie bei Kontraktionen benachbarter Muskeln nur tiefer in das Gewebe gepreßt werden. Zahlreiche klinische Beobachtungen sprechen für diese Infektionsart. Die Infektion kann aber auch durch die verletzte Haut stattfinden (Mensch: Handrücken; bei den Tieren durch Einspießen infizierter Teile in die Lippen auf der Weide, auf Stoppelfeldern oder beim Scheuern des Körpers an Stallwänden, Futtertrögen usw.). Kastrationswunden bei Pferden, Rindern und Schweinen geben ferner Veranlassung zur aktinomykotischen Infektion, ebenso gelegentlich das sogenannte Haarseillegen oder der Pansenstich. Der Aktinomyzes dringt endlich durch die Strichkanäle des Euters bis in die tieferen Milchkanäle und veranlaßt, namentlich beim Schwein, Euteraktinomykose.

Bei primärer Lungenaktinomykose ist Infektion durch die infizierte Atmungsluft anzunehmen. Im Darmkanal haften die Pflanzenfasern, Grannen und ähnliches besonders im Processus vermiformis bzw. den Flexuren des Dickdarmes. Abschlucken drusenhaltigen Eiters führt meist zu keinen Sekundärinfektionen. Die Drusen scheinen aber durch den Magen- bzw. Darmsaft nicht vernichtet zu werden bzw. eine neue pathogene Wirkung nur dann zu entfalten, wenn sie an stechenden oder schneidenden Vehikeln befestigt sind. Diese Bedingung ist aber gemeinhin nicht gegeben.

b) Disposition.

Männer erkranken häufiger als Frauen, Kinder werden selten befallen. Am häufigsten kommt die Krankheit zwischen dem 20. und 30. Jahre vor. Bei jungen Rindern ist nach der Statistik die Erkrankung der Rachengegend, bei alten Tieren die der Zunge häufiger (Bildung der Zungengrube im 3. Lebensjahre, Steckenbleiben harter Futterteile, Einpressen derselben in die Muskulatur der Zunge!). Zungenaktinomykose wird bei 2—3jährigen Rindern nur vereinzelt beobachtet.

c) Inkubation.

Die Inkubation dauert Wochen, Monate und wird von manchen Autoren auf 2 Jahre angegeben. Die Infektion ist meist kryptogen.



Fig. 3. Mit Aktinomyzesrasen dichtbesetzte Granne, mitten aus dem traubenförmigen Agglomerat von linsengroßen, im Querwulst der Zunge eines Ochsen gelegenen Aktinomyzesknötchen. Zeiss, Okul. 2, Objekt D = $^1/_{220}$. (Nach Schlegel.)

d) Krankheitsbild.

Das im allgemeinen durch lange Dauer gekennzeichnete Krankheitsbild zeichnet sich beim Menschen durch ausgesprochene Tendenz zum Zerfall des betroffenen Gewebes (entzündlich phlegmonöser Zerfall) und zur Weiterverbreitung aus, während bei den Tieren, im allgemeinen wenigstens, mehr der geschwulstartige Charakter des Leidens hervortritt. Doch kommen auch beim Menschen rein geschwulstbildende Fälle zur Beobachtung. Der Verlauf der Krankheit ist im übrigen, solange sie lokal bleibt, fieberlos. Eine Steigerung der Temperatur weist auf eiterige Erweichungen (Mischinfektionen?) oder Metastasenbildung hin. Je nach dem Umfang der Prozesse ist der Charakter gefährlich (Erstickung!). Erkannt wird sie meist erst spät beim Auftreten stärkerer Deformationen oder von Ernährungs- und Atmungsstörungen. Der akute, d. h. nur auf Wochen beschränkte Verlauf ist selten. Solche Fälle enden infolge sekundärer Infektionen oder durch Embolien tödlich.

Die Infektionen von der Mund- und Rachenhöhle aus lokalisieren sich in der Kiefer-, Submaxillar-, Submental- oder Wangengegend und führen zu Zungen-, Kehlkopf-, Schlunddrüsen- oder Pharynxaktinomykose oder Erkrankungen der Halsregion, des retropharyngealen Gewebes, Mittelohres und der Schädelbasis. Kiefererkrankungen sind im Gegensatz zu den Krankheitsfällen beim Rinde bei Menschen relativ selten, häufig erkrankt dagegen sowohl bei Menschen als Tieren der Knochen bzw. das Periost, wenn der primäre Prozeß in den Weichteilen abläuft.

Bei Erkrankungen der Submaxillar- oder Submentalgegend entsteht zunächst eine entzündliche Anschwellung am Boden der Mundhöhle oder am Zahnfleisch. Die Geschwulst senkt sich nach abwärts auf den Boden der Mundhöhle oder die Wange. Anfänglich ist sie teigig, später bretthart; die regionären Lymphknoten schwellen, sind aber nicht schmerzhaft. Auch geschwüriger Zerfall derselben kommt vor. In der Tiefe tritt Abszedierung ein, und es kommt zum Durchbruch (Fistelgänge). In der rahmartigen Flüssigkeit finden sich die vorn beschriebenen Körner und Drusen. Je nach der primären Lokalisation kann es zu den verschiedensten Ausbreitungen an den nebenerwähnten Stellen kommen (z. B. Schädelbasis, aktinomykotische Meningitis und Enzephalitis).

Die aktinomykotischen Veränderungen der Tonsillen oder der Pharynxwand beim Menschen brechen entweder an den Seiten des Halses durch oder gehen auf die Vorderfläche der Wirbelsäule über. Die Zungenaktinomykose (Holzzunge der Rinder) ist meist eine primäre, selten metastatisch. Es finden sich bohnen- bis haselnußgroße, harte, undeutlich begrenzte Knoten mit kleinen, oft verkalkten Aktinomyzeskörnern.

Die Lungenaktinomykose entsteht gewöhnlich metastatisch im Anschluß an prävertebrale Prozesse, die auf die Brustwandungen übergehen und schließlich zu subpleuralen Neuansiedelungen Veranlassung geben. Auch von der Leber ist der Durchtritt der Prozesse durch das Zwerchfell auf die Lungen beobachtet worden. Die primäre Lungenaktinomykose trägt bronchopneumonischen Charakter.

Im Anschluß an die beim Menschen nicht seltenen Einschmelzungen des Lungengewebes kommt es zur Generalisation der Krankheit, die beim Rinde weniger häufig ist. Sonst ist der Verlauf ein sehr langsamer, es sind Fälle beobachtet worden, bei denen die Patienten 7—8 Jahre erkrankt waren.

Erkrankungen des Magens und der Därme sind verhältnismäßig selten. Typischer ist nur der Verlauf der unter dem Namen Perityphlitis actinomycotica zusammengefaßten Erkrankungen. Auch hier sind Durchbrüche, Verlötungen und Erkrankungen nachbarlicher Teile (Peritonitis) nicht selten. Auch Metastasen, besonders in der Leber, sind häufig (Einbruch der Pilzwucherungen in die Blutbahn des Pfortadergebietes). Mit Sicherheit ist die Darmaktinomykose nur zu diagnostizieren, wenn der Prozeß auf den Bauchdecken typische Veränderungen hervorgerufen hat oder im Stuhl Drusen festgestellt werden.

Bei der primären oder sekundären Hautaktinomykose entwickeln sich Infiltrate und Knoten, die zerfallen. Danach entstehen Geschwüre

mit zackigen Rändern. Die Erkrankung greift gewöhnlich auf Muskeln und Knochen über.

Bei der Aktinomykose der Rinder sieht man häufig eine Erkrankung der Lippen, an denen im submukösen Bindegewebe erbsen- bis haselnußgroße, anfangs feste Knoten auftreten. Die Erkrankung der Zunge führt zu Speichelfluß, erschwert das Kauen und kann eine derartige Verunstaltung des Organs bedingen, daß die Zunge keinen Platz im Maul hat. Die Spize ist oft geschwürig zerfressen. Sehr häufig sind Erkrankungen der Kieferknochen (Kieferwurm), die beim Menschen wiederum seltener sind. Im Verlauf des Prozesses kann es bei Rindern zu Trismus kommen. Die Ernährung wird meist stark durch Lockerung der nunmehr in weichem Gewebe wurzelnden Zähne beeinflußt. Erkrankungen der Haut und Unterhaut sind meistens hinter dem Kieferwinkel, unter dem Ohr, auf der Backe oder am Halse lokalisiert, wo sich mit der Haut festverwachsene Geschwülste finden, die außerordentlich umfangreich werden (Nilpferdkopf) und ebenso wie die beim Menschen erweichen, aber auch spontan heilen können. Aktinomykome der Rachenwand oder deren Umgebung geben die Veranlassung zu Schlingbeschwerden oder Atemnot. Gleiche Erscheinungen können durch Geschwülste im Kopfinnern oder der Speiseröhre bedingt sein.

Die beim Rind und besonders beim Schwein festgestellte Aktinomykose des Euters äußert sich bald in einer gleichmäßigen Anschwellung des Organs, bald in bis nußgroßen, derben, scharf umschriebenen Knoten der Drüsensubstanz, besonders der oberen Partien einzelner Viertel. Beim Durchbruch in die Milchwege ist die Milch mit Eiter vermengt, Faden ziehend oder auch käsig-eiterig. Auch Hodenaktinomykose ist beim Rinde beobachtet worden, sowie eine Erkrankung lediglich des Skrotums. Erkrankungen des Samenstranges sind am häufigsten bei Pferden (Samenstrangfistel, Champignon).

e) Pathologisch-anatomischer Befund.

Die pathologische Anatomie der Aktinomykose ergibt sich größtenteils aus den beim Krankheitsbild mitgeteilten Daten. Sie kann im großen und ganzen generell abgehandelt werden. Die aktinomykotische Wucherung wird allgemein als Granulationsgeschwulst angesehen. Um den Strahlenpilz herum entwickeln sich infolge reaktiver Entzündungen durch Einwanderung von Rundzellen kleine Knötchen, in denen auch epitheloide und Riesenzellen liegen. Im Inneren degenerieren diese Knötchen, man findet Zelltrümmer, Körnerzellen und Fetttröpfchen in einer rahmartigen Flüssigkeit. Um den Knoten herum entsteht Granulationsgewebe, das unter Umständen von neuen Knötchen umgeben ist. So entstehen die größeren Geschwülste, die bald einem weicheren Sarkom, bald einem festeren Fibrom ähnlich sehen. Hauthörner sind selten (beobachtet beim Ochsen, Oberkiefer).

Erweichungen finden sich beim Menschen, besonders bei größerer Ausbreitung pneumonischer Prozesse. Die miliaren Herde konfluieren zu großen, buchtigen Zerfallshöhlen, die wandständig von graugelben Granulationen umgeben sind. Die Höhlen stehen oft unter sich und mit den Bronchien durch Fistelgänge in Verbindung. Die Bronchien sind katarrhalisch entzündet, mit eiterähnlichen Detritusmassen ausgefüllt. Letztere werden oft ausgehustet und enthalten zahlreiche Drusen. Der Zerfallsprozeß wird dadurch aufgehalten, daß eine starke demarkierende Entzündung einsetzt, die betroffenen Teile erscheinen dann in eine harte Schwielenmasse umgebildet. Verwachsungen mit nachbarlichen Organen infolge von entzündlichen Prozessen in den Lungen treten frühzeitig auf (Schwartenbildung). Die Pleurahöhle enthält dabei nicht selten serösblutiges Exsudat.

Bei der Darmaktinomykose trifft man zuerst in der Submukosa auf etwas prominierende Knötchen, die die Schleimhaut hervorwölben, im Zentrum zerfallen und sich in kleine Geschwüre umwandeln, die Ähnlichkeit mit tuberkulösen haben (unterminierte Ränder, zerfressener Grund). Durch das Umsichgreifen der Prozesse bzw. Zusammenfluß entstehen größere Ulzerationen, die unter Umständen abheilen und unregelmäßige, vertiefte, meist glatte, dunkel pigmentierte

Narben hinterlassen. Dabei entstehen, besonders bei Erkrankungen des Wurmfortsatzes, Vereiterungen und bindegewebige Verwachsungen mit der Bauchdecke, anderen Organen oder dem Darmbein, auch wohl Senkungen auf die Vorderseite des Oberschenkels (Mensch), Perforationen von Gelenken, aktinomykotische Periproktitis u. a. mehr.

Bei der Euteraktinomykose wandelt sich das Gesäuge zuweilen in eine derbe bis menschenkopfgroße Geschwulst um, in der die Striche brandig absterben können.

Differentialdiagnose.

In Betracht kommen hauptsächlich Botryomykome, Lymphome, Fibrome, Sarkome, Tuberkulose.

f) Fundstätten im Körper vor, während und nach der Erkrankung.

Nach Wright ist der echte Aktinomyzes ein obligater Parasit, der ständig im Darm des Menschen und der Tiere parasitiert, während die im Freien vorkommenden Verwandten Saprophyten sind. Der echte Aktinomyzes äußert seine pathogene Wirkung bei gelegentlichen Verletzungen der Haut oder Schleimhaut. Kariöse Zähne sollen die Brutstätten für die Pilze abgeben.

Nachweis.

Gramfärbung oder man färbt, wenn die Keulen mit dem umliegenden Gewebe besonders deutlich zur Darstellung kommen sollen, in der gewöhnlichen Weise nach Weigert, die Schnitte werden aber nicht in Jod, sondern direkt in Pikrokarmin übertragen, in welchem sie sich entfärben. Ausspülen in Wasser, Überführen in absoluten Alkohol. Gewöhnliche Weiterbehandlung. Das zentrale Fadenwerk erscheint blau, die Keulen rot. Weiter wird Tuberkelbazillenfärbung mit Karbolfuchsin und Methylenblau, auch Nicolles Karbolthionin, Eosin und Gegenfärbung mit Hämateinlösung (Schlegel) empfohlen. Auch kann ungefärbt, nach Quetschung zwischen zwei Objektträgern, eventuell unter Zusatz von Kalilauge oder Essigsäure zur Aufhellung, untersucht werden. Die kulturelle, aërob und anaërob auszuführende Kulturprüfung hat sich eventuell anzuschließen.

Materialentnahme.

Am besten wird von der frischen Schnittfläche von Granulationsgeschwülsten mit dem Messer die gelbliche, trübe, eiterige Flüssigkeit abgestrichen, in der die Aktinomyzesrasen vom bloßen Auge zu erkennen sind.

g) Ausscheidungswege.

Die Ausscheidung kann, je nach dem Sitz der Erkrankung, von allen ergriffenen Stellen aus erfolgen, die mit der Außenwelt kommunizieren. So finden sich die Pilze gegebenenfalls im Sputum und Nasenschleim, im Stuhl, Urin (Erkrankung der Nieren oder der Harnblase), in Abszessen, der Milch usw.

h) Pathogenität.

Eine Übertragung vom Menschen auf den Menschen bzw. von einem Tier auf das andere oder vom Tier auf den Menschen ist, abgesehen von vereinzelten Ausnahmefällen (z. B. Übertragung durch den Kuß), einwandfrei noch nicht berichtet worden. Außer bei den schon genannten Tieren (Pferd, Rind, Schwein) ist die Krankheit bei Schafen, Ziegen, Eseln, Hirschen, Rehen, Elefanten, Bären, Hunden und Katzen beobachtet worden. Experimentelle Übertragung auf Kaninchen, Meerschweinchen, Mäuse und auch

Schafe ist Bahr ausnahmsweise gelungen; die meisten Autoren haben künstliche Infektionsversuche mit vom Menschen oder Tier stammendem Material als ergebnislos verlaufen erklärt. Wolff und Israël ist u. a. die Infektion mit Reinkulturen ihres anaërob wachsenden Aktinomyzes geglückt.

i) Giftbildung.

Lösliche Toxine werden nicht gebildet, in Kulturen hat Biagi marantisch wirkendes, endogenes Gift gefunden.

k) Immunität, Serodiagnostik.

Durch monatelange intravenöse Vorbehandlung von Kaninchen soll die Herstellung agglutinierenden Immunserums gelingen, das auch andere Stämme als den für die Gewinnung benutzten Aktinomyzes beeinflußt. Meerschweinchen sollen Immunität gegen subkutane Infektionen mit homologem Stamm erhalten.

l) Spezifische Therapie.

Neben der rein chirurgischen bzw. lokalen (u. a. Arsen-, Ätz-) Behandlung hat sich die spezifische Therapie durch innerliche Verabfolgung von Jodkalium, Jodipin und anderen Jodpräparaten, auch bei anderer Applikationsart (Injektionen, lokale Bepinselungen) ausgezeichnet bewährt. Möglicherweise wirkt Jod nur auf gewisse Aktinomyzesvarietäten, was das Ausbleiben der Heilwirkung in manchen Fällen erklären würde.

5. Spezielle Epidemiologie.

Ursprüngliche Heimat der Seuche.

Die Krankheit kommt im allgemeinen nur sporadisch vor, doch ist auch enzootische Verbreitung beim Rindvieh beobachtet worden. In Bayern tritt sie am häufigsten in der Oberpfalz und in Ober- und Unterfranken (6—12% der Rinder) auf. In Deutschland ist die Seuche beim Vieh, abgesehen von einzelnen Bezirken (Schlesien, Westpreußen, u. a. Kreis Bernburg), seltener als in England, Dänemark, den Niederlanden und Rußland, wo die Seuche am verbreitetsten ist. Die Krankheit ist auch in Italien, Österreich (enzootisch), Schweden und Nordamerika (Kanada) ein nicht seltenes Vorkommnis.

Lokale Entstehung der Seuche. Mittelbare Infektion.

Die Möglichkeit direkter Infektionen durch Keimträger ist schon mitgeteilt, spielt jedoch keine Rolle für die Verbreitung. Die mittelbare Infektion tritt vielmehr in den Vordergrund. Sie erfolgt fast ausnahmslos durch spitze oder mit feinen Widerhaken versehene Gegenstände. Träger des Kontagiums sind außer den schon genannten hauptsächlichsten Stoffen (Gerstengrannen, Gräsern) das Stroh, Spreu, besonders Gerstenspreu, Heu, Holzsplitter (nachgewiesen für tannenen Fußboden) u. a. m. Der Keim kann auch im Futtermehl, Trinkwasser und Erdboden enthalten sein (Infektionen bei Tieren, die in zwei verschiedenen Ställen gehalten wurden und dasselbe Futter bekamen, wurden nur in einem Stalle beobachtet.).

Zeitliche und örtliche Disposition.

Fälle von Aktinomykose werden bei Schnittern, Bauern und Angehörigen ähnlicher Berufe, besonders zur Zeit der Getreideernte (Kauen von Strohhalmen, Gräsern, Heu), beobachtet. Die Aktinomykose des Rindes zeigt sich besonders in sumpfigen Gegenden. Nach einzelnen Autoren tritt die Seuche besonders in nassen Jahren auf, in trockenen Jahren namentlich auf feuchtem, moorigem

Gelände. Nach Trockenlegung eines Meerbusens traten häufige Überschwemmungen bestimmter dänischer Küstengegenden auf. Im folgenden Herbst und Winter dezimierte die Aktinomykose die Rindviehbestände, die mit auf dem Boden gewachsener Gerste gefüttert wurden, nach Art einer Seuche. In Bezirken, wo das Futter gebrüht verfüttert wird, ist die Seuche weniger bekannt. Bei Grünfütterung sinkt die Zahl der Erkrankungen nicht unerheblich, um während der Trockenfütterung im Winter mit harten, spröden Futterstoffen stark zuzunehmen. Zur Zeit der Stoppelweide kommen viele Infektionen, besonders an den Lippen, zustande.

6. Allgemeine Prophylaxe.

Das Kauen von Gräsern, Stroh usw. bringt Gefahren, ferner die Benutzung von Strohhalmen u. a. als Zahnstocher. Kariöse Zähne sollen plombiert werden. Bei Verletzungen der Haut durch möglicherweise infizierte Gegenstände muß sorgfältig desinfiziert werden, eventuell unter Freilegung der Einstichstellen oder Rißwunde. Bei den Haustieren ist die Verfütterung oder Einstreu trockener, erfahrungsgemäß pilzbesetzter Gerste und Gräser zu vermeiden, namentlich wenn die Futtermittel auf tief gelegenen, sumpfigen, moorigen oder zeitweise überschwemmten Böden gewachsen sind. Junges Vieh soll solche Plätze oder Stoppelfelder nicht beweiden. Bei enzootischem Auftreten der Krankheit ist Futterwechsel anzuordnen. Die Vornahme von Meliorationen nimmt Wiesen und Weideplätzen ihren gefährlichen Charakter.

7. Gesetzliche Bestimmungen.

Eine Schädigung der Gesundheit des Menschen nach dem Genuß des Fleisches von infizierten Tieren ist bisher nicht einwandfrei nachgewiesen und wird speziell für lokalisierte Aktinomykose bestritten. In einem Falle soll das Auflegen von Fleisch auf eine Wunde Aktinomykose zur Folge gehabt haben. Erkrankte Organe werden daher auf Grund des § 35, Nr. 5 der Ausführungsbestimmungen zum Reichsfleischbeschaugesetz als untauglich dem Verkehr entzogen. Beim Vorhandensein kleiner, örtlich beschränkter Herde kann das befallene Organ durch Entfernung der betreffenden Stellen genußtauglich gemacht werden. In den sehr seltenen Fällen generalisierter Aktinomykose sind die Veränderungen durch Zerlegung zu ermitteln und wie bei lokalisierter Aktinomykose zu behandeln.

Madurafuß.

Von

W. Pfeiler,

Vorsteher des Tierhygienischen Institutes zu Bromberg.

1. Geschichtliches.

Mit den Namen „Madurafuß, M.-Beule, Mycetoma pedis, Aktinomyzes des Fußes, Perical“ wird eine chronische Krankheit belegt, die, besonders in Vorderindien verbreitet, eine charakteristische, fast ausnahmslos unter Knoten-, Höhlen- und Fistelbildung des Fußes verlaufende Erkrankung hervorruft. Nach herkömmlicher Auffassung wird sie durch eine dem Aktinomyzes nahe stehende Streptothrixart verursacht, die in einer gelben (Hauptart), roten und (seltener) schwarzen Varietät vorkommt.

Als Ursache der Erkrankung sind schon 1855 von Balliyall drusige Knötchen angesprochen worden, die im Sekret der Fistelgänge fast regelmäßig zu finden sind. Nicht viel später kultivierte Dyke Carter einen Schimmelpilz, Chyoryphe Carteri (Berkeley), der irrtümlich als Erreger angesprochen wurde. 1866 erkannte H. J. Carter die Beziehungen, die zwischen Aktinomyzes und Streptothrix Madurae bestehen. Kulturen des letzteren hat Vincent (1874) zuerst gezüchtet. Um die Erforschung der Ätiologie haben sich weiter besonders Babes, Petruschky u. a. verdient gemacht. Ein Teil der als schwarze Varietät beschriebenen Formen ist, soweit die Untersuchungen von Babes erkennen lassen, keine Streptothrixart); von anderen Autoren wird die Gleichheit der Struktur der einzelnen Arten hervorgehoben. Jedenfalls ist das Krankheitsbild, welche parasitischen Formen des Pilzes auch gefunden werden mögen, fast genau das gleiche.

2. Morphologie.

Gelbe oder graugelbliche Varietät. Die körnchenartig, im Gewebe der erkrankten Partien angelagerten Pilzherde sind stecknadelkopfgroß oder darüber, rundlich, nieren- oder maulbeerförmig, von käsiger Beschaffenheit, oft zu wulstigen Häufchen zusammen gelagert. Bei mikroskopischer Betrachtung zeigen sie im Innern ein lockeres, aus ziemlich schlank (1—1,5 μ) erscheinenden, oft schlangenartig gewundenen, reichlich verzweigten Fadenpilzen bestehendes Geflecht; daneben sieht man blasse, körnige, nicht gefärbte Stellen. Das Protoplasma des Pilzes selbst ist meist gekörnt gefärbt; an der Peripherie finden sich im Anfangsstadium der Entwicklung strahlige,

glänzende, längsgestreifte, kolbige oder knopfartige Enden (2 μ dick), die länger und schmäler als Aktinomyzeskolben sind, auch gelegentlich abwechselnd verdickt und eingeschnürt erscheinen und als Ganzes genommen, den Eindruck eines Strahlenkranzes machen. Die Anordnung der „Druse" ist dabei oft so, daß der Kranz nicht geschlossen, sondern an einer Seite offen ist. Hier tritt das Myzel stielartig heraus, um sich büschelartig zu verzweigen.

Im bereits granulierten Gewebe sieht man oft die Degeneration des Strahlenkranzes zu einer rundlichen, glasigen Schicht (halbmondförmige, fungoide Massen ohne Keulen, Strahlen oder deutlich erkennbares Myzel; letzteres ist nicht selten zu einer schwärzlichen Masse zusammengeschrumpft. Die nur anfangs leicht nachweisbaren Kolben sind schwer färbbar, das Myzel dagegen leicht (Hämotoxylin oder Karmin), auch mit Anilinfarben und nach Gram (besonders für Körnchenfärbung geeignet).

Die meisten Autoren geben Sporenbildung, besonders im Luftmyzel der Kulturen, oder Zerfall der Fäden in Gebilde von runder oder ovaler Form an. Ähnliche Bildungen trifft man u. a. auch im Kahm der Heu-Infuskulturen, der aus zahlreichen, großen, glänzenden, eiförmigen, oft zu zweien oder zu kurzen Ketten aneinander gereihten „Sporen" zusammengesetzt ist, an denen das Auskeimen zu Fäden beobachtet ist. Nach Ansicht anderer Autoren sind die fraglichen Gebilde jedoch nur chromatinreichere, vielleicht (nach Art der Arthosporen) mit größerer Lebensenergie ausgestattete Stellen in absterbenden Fäden. Geißelbildung fehlt.

Die rote Varietät hat die gleichen Eigenschaften wie die gelbe.

Die schwarze Varietät wird von einzelnen Autoren als Degenerationsform der gelben bezeichnet, da bei histologischen Untersuchungen Übergänge gesehen worden sein sollten; kommt seltener als die gelbe Varietät vor, auf 12 Fälle der gelben werden drei der schwarzen Varietät gerechnet. Nebeneinander sind dieselben bei ein und demselben Individuum nie beobachtet worden. Im Eiter finden sich dieselben Gebilde wie bei Infektionen mit der gelben Streptothrix, sie sind aber von schwarzblauer oder schwarzer, manchmal dunkelroter Farbe, trüffelförmig oder pfefferkornähnlich. In einzelnen Fällen entstehen Agglomerationen bis zu Haselnußgröße. Behandlung mit Salpetersäure färbt die Gebilde rot. Am Aufbau der schwarzen, trüffelförmigen Körner ist der Pilz nicht allein beteiligt; neben den scholligen Massen liegen Haufen roter Blutkörperchen, die unmittelbar in diese übergehen. Dazwischen sind in Zerfall begriffene Eiterkörperchen gelagert. Die dunkle Farbe der Körner entstammt vielleicht dem Hämoglobin (Eisenreaktion positiv; nach anderer Auffassung ist die Farbe der Körner nicht in Beziehung zum Blutfarbstoff zu bringen).

Das im Zentrum der Körner liegende Myzel zeigt zuweilen spitz- oder rechtwinkelige Schein- oder echte Verzweigungen und fragmentiertes Protoplasma mit verschieden großen, rotbraunen (kleineren) oder tiefschwarzen (dickeren) metachromatischen, grampositiven Körnchen. Die Myzelfäden tragen, namentlich gegen das Zentrum zu, blasenartige Auftreibungen; in der Mitte liegen oft (Färbung mit Methylenblau) blau konturierte, runde, größere oder kleinere Körner, die aufgequollen erscheinen und von konzentrischen, hyalinen Hüllen umgeben sind. Diese Stellen sehen bei mikroskopischer Untersuchung daher oft Fettgewebe mit feinsten Zellen ähnlich. In der Peripherie finden sich glasig-glänzende, homogene, oft an den Enden keilförmig verdickte Strahlen, die keine kolbigen Anschwellungen bilden. Die ganze Anordnung erinnert an den Bau von Aktinomyzesdrusen. Die Dicke der Fäden, ihre deutliche Segmentierung, der Mangel echter Keulenbildung und die blasigen Auftreibungen (Sklerotien) sprechen je nach dem einzelnen Falle und den dabei gefundenen Formen für verwandtschaftliche Beziehungen der Erreger zu Aspergillus, Madurella mycetori (Laveran), Penicillium oder Mucor, vielleicht auch Cladothrix. Bisher ist die schwarze Varietät nicht einwandfrei kultiviert. Im übrigen finden sich auch andere sekundär entwickelte Mikroorganismen, so grampositive Diplostreptokokken, namentlich in den weiter unten (s. pathologischer Befund) beschriebenen Kanälen.

3. Kulturelles Verhalten, Biologie.

Die Entwicklung erfolgt langsam, bei Luftzutritt besser als anaërob, beste Temperatur 37° C (nach anderer Angabe 16—22°), bei 4° kein Wachstum mehr. Bester Nährboden Heuaufguß (15 g auf 1 l Wasser). Kartoffel-, Karotten- oder Zuckerrübeninfus. Mit Vorteil geschieht die Züchtung in weiten Gefäßen wie Erlenmeyerkolben. Öfteres Aufschütteln begünstigt das Wachstum. In den genannten flüssigen Nährböden entstehen, besonders am Rande, kleine weißliche Flocken bis zu erbsengroßen Kolonien, die im Zentrum braun oder später rosa oder rot werden. Die Flüssigkeit bleibt ungetrübt; keine Säuerung, Basenbildung oder Geruch. Reduzierende Substanzen fehlen. Schließlich bildet sich eine feine, weiße Kahmhaut (Sporen).

Auf Agar ist anfangs nur geringes Wachstum zu vermerken; über dem Kondenswasser entstehen nach etwa 2 Wochen bis 2 mm große, flache, rundliche, schwach erhabene Kolonien von weißlicher Farbe mit wenig ausgesprochener Dellenbildung. In älteren Kulturen sieht man bis 4 mm große, stumpfkegelförmige, weißlich-bräunliche, hohle, festhaftende, auch etwas in die Tiefe wuchernde Kolonien; im Kondenswasser entwickeln sich freischwimmende, kugelige, zartflaumige Gebilde von gleicher Größe. Mikroskopisch erblickt man ein Geflecht dünner, in verschiedenen Winkeln verzweigter Fäden, von denen wellige, blasse, zuweilen in kleine Knöpfchen endigende Ausläufer ausgehen; an einzelnen Stellen sind lebhaft gefärbte, dicke Chromatinkörner eingelagert. Ältere Kulturen zeigen dünnere Formen, die Fäden erscheinen kokkenförmig angeordnet oder haben eine Neigung zum Zerfall in diplokokkenähnliche Stäbchen („Aktinobakterien“ Lignières).

Bei Zusatz von Glyzerin ist das Wachstum rascher und führt zur Bildung bis erbsengroßer, halbkugeliger, glänzender, weißlichgrauer, im Innern ausgehöhlter, mit den Nährböden fest verwachsener Kolonien von später mehr bräunlicher Farbe. Solche Kulturen haben einen intensiven Geruch nach verschimmeltem Käse.

Zusatz von Aszitesflüssigkeit zum Agar fördert das Wachstum, die Kulturen bleiben jedoch auch auf diesem Nährboden zart und verhältnismäßig schwach entwickelt.

Traubenzucker soll die Brauchbarkeit des Agars für die Züchtung der Streptothrix Madurae verringern (Koch und Stutzer). Nach anderen Autoren bilden sich auf der Oberfläche des Zuckeragars wulstige, gelblichgraue, erhabene, strahlig gelappte, über 1 cm breite, glänzende oder opake, die Form eines niederen, abgestutzten oder oben eingesunkenen Kegels nachahmende Kolonien. Längs des Impfstiches findet in den tiefen Schichten keine Entwicklung statt, wohl aber, in der Nähe der Oberfläche, von wo feinstrahlige Ausläufer ausgehen.

Alkaleszenz begünstigt das Wachstum. Stark alkalischer Agar, wie er für die Kultur von Choleravibrionen gebräuchlich ist, ist daher ein vorzüglicher Nährboden für Streptothrix Madurae.

Beigabe von ein Drittel defibrinierten Pferdeblutes zu zwei Drittel Nähragar gewährleistet rasche Entwicklung. Die nahe aneinander gelagerten Kolonien verschmelzen zu einer ununterbrochenen festen Membran von wellenförmiger und glänzender Oberfläche. Alte Kulturen sind bräunlich, ihre Oberfläche matt. Auf geronnenem Pferdeserum entwickelt sich die Kultur in 5—6 Tagen (Koch und Stutzer). Nach Ansicht anderer Autoren ist geronnenes Serum für die Kultur ungeeignet. Die auf diesen Nährböden beobachtete peptolytische Wirkung tritt bei 37° rascher als bei 16—22° hervor.

In Gelatine findet langsame Verflüssigung (von Vincent bestritten) statt; oben entsteht zunächst ein Trichter, später eine Schicht peptonisierter Gelatine; die Kultur der Streptothrix erscheint an der Grenze zwischen dieser und dem noch festen Nährboden flockig. Zu empfehlen ist die Zubereitung der Gelatine mit Heuinfus (100), eventuell unter Zusatz von Glyzerin (4) und Glykose (4 Teile).

Auf Kartoffeln ist das Angehen langsam. Saure Reaktion ist günstig. An den höheren, weniger feuchten Stellen sieht man bei Züchtung auf Schrägkartoffeln erbsengroße, anfangs blasige, rundliche, dann einfallende, runzlich schrumpfende und festhaftende Siedelungen von blaßgrauer, graurötlicher oder orange Farbe. Die Kolonien sind öfter von einer mattglänzenden, rötlichen Zone umgeben. Ein Stamm (Institut Pasteur) zeigte dunkelkarminrote Farbe, der Überzug breitete sich auf der ganzen Oberfläche aus, war glänzend, gefaltet.

In Bouillon erfolgt das Wachstum wie in allen flüssigen Nährböden auf dem Boden und an den Wänden, ist aber nicht üppig; es entwickeln sich erbsengroße, wulstige, gelatinöse, weißliche Kolonien. Gelegentlich entstehen bei Zusatz

von Traubenzucker einzelne sehr große, weiche und flockige Kolonien von halbkugelförmiger Gestalt.

In Peptonwasser ist das Wachstum bei Temperaturen nicht über 22° besser. Nach wenigen Tagen findet man Kolonien bis 3 mm (schütteln!) Wachstum sonst wie in Bouillon, der Boden wird eventuell ganz überzogen, aber es werden auch freischwebende Kolonien von nahezu kugelförmiger Gestalt mit flockigen und halbdurchsichtigen, strahligen Rändern konstatiert. Gelegentlich tritt bei 37° überhaupt kein Wachstum ein.

Zusatz von 1 Teil flüssigem Pferdeserum zu 3 Teilen Bouillon gibt vorzügliche Entwicklung (5—7 Tage). Bei Vermeidung von Erschütterungen bildet sich ein weißliches, lockeres, sich leicht senkendes Häutchen an der Oberfläche, die Ränder haften dabei an den Wänden des Gefäßes. Wachstum auch am Boden in Form eines flockigen Niederschlages, der aber lockerer und reichlicher als der in Peptonwasser erscheint.

In Milch findet gutes Wachstum am Boden statt, nach einzelnen Autoren tritt Gerinnung nach 2—3 Tagen ein, nach anderen nicht. Später erfolgt eine allmähliche Verflüssigung des Kaseingerinnsels; der Nährboden wird nach 4 bis 6 Wochen durchsichtig (peptonisierendes Ferment).

Lackmusmolke bleibt unverändert, am Boden erscheint ein flockiger Niederschlag. Barsiekow I. und II. werden nicht verändert.

Resistenz.

Die auf sterilem Fließpapier angetrocknete gelbe Varietät hat sich noch nach $^1/_2$ Jahre lebensfähig erwiesen, sporenlose Fäden werden bei 60° in 3 bis 5 Minuten, sporenhaltige Fäden bei 85° in 3, bei 75° in 5 Minuten getötet.

4. Verhalten zum Körper.

a) Eingangspforten.

Mit großer Wahrscheinlichkeit geht die Infektion bei barfuß gehenden Personen durch Verletzungen, Wunden oder Hautabschürfungen am Fuße, besonders der Sohle und der Seitenteile, vielleicht auch durch Stiche mit Dornen der Accacia arabica vor sich. Möglicherweise findet auch ein Eindringen durch die Schleimdrüsen statt; letzteres ist jedoch unwahrscheinlich, da wesentliche primäre Veränderungen an denselben bei Kranken nicht nachzuweisen waren.

b) Krankheitsbild.

Die Krankheit wird am häufigsten bei Feld- und Erdarbeitern, Matrosen, Hirten, Vagabunden beobachtet und zeigt in der Regel eine Lokalisation an den Füßen, seltener an den Händen, sehr selten am Halse, Kopf oder der Bauchgegend. Die Entwicklung ist sehr langsam und progressiv, die Haut (gewöhnlich der Sohle) anfangs empfindlich oder schmerzlos, diffus angeschwollen, später höckerig und hart; dann entwickeln die Patienten oft eine große Empfindlichkeit. An den befallenen Stellen treten in der Tiefe bewegliche, etwas erhabene, eventuell miteinander verschmelzende Knötchen auf, die später käsig erweichen und durch Fistelgänge mit der Außenwelt kommunizieren. Letztere reichen oft bis auf den Knochen, der anfangs selten usuriert wird. Nach Auseiterung entstehen pigmentierte Narben. Gleichzeitig bilden sich in den meisten Fällen in der Nachbarschaft oder weiter entfernt neue Knoten, infolge der Ausbreitung kommt es zu einer Anschwellung des ganzen Fußes. Der Fußrücken bleibt vorerst verschont, wird aber später auch befallen. Schließlich bildet sich Atrophie der Wadenmuskeln heraus; gewöhnlich besteht Hyperhydrosis des Fußes. Die Lymphknoten sind meist nicht geschwollen.

In den späteren Stadien entstehen kleinere oder größere Höhlen in der Tiefe, auch miteinander verbundene, sinuöse Kanäle; Periostitis und Knochenusur, insbesondere an den Tarsalknochen, gelegentlich auch an den Metatarsen (Erweichung und Höhlenbildung) gesellen sich dazu, ferner Zerstörungen der Gelenke.

Bei der gelben Varietät der Streptothrix trifft man auf weiche, ockerfarbige, fettige oder gelatinöse, bei der schwarzen auf harte, dunkle Massen in den Höhlen. Die sich aus den Fistelgängen ergießende fettige, weißliche, gelbliche, zuweilen auch rötliche Flüssigkeit enthält wenige Eiterkörperchen, aber zahlreiche Begleitbakterien (Staphylococcus pyogenes aureus, albus, Streptokokken

eventuell auch andere Mikroorganismen), ferner krümelige Körnchen verschiedener Größe und von gelblicher oder schwärzlicher Farbe.

Der Tod ereignet sich häufig infolge von Erschöpfung und Kachexie nach nicht selten jahre- bzw. jahrzehntelanger Eiterung und Verjauchung. Amputation des Fußes bringt meist radikale Heilung.

c) Pathologisch-anatomischer Befund.

Entspricht den beim Krankheitsbild beschriebenen Veränderungen. Man unterscheidet drei Stadien der Entwicklung der einzelnen Prozesse: 1. Der Pilz ist noch in frischer Vegetation, die Ansiedlung ist umgeben von großen Mengen kleiner, dichtstehender Rundzellen mit großen Kernen und fibroplastischen Elementen oder (in der weiteren Peripherie) rötlich gefärbtem, ödematösem Exsudat und großen Rundzellen. 2. Das Granulationsgewebe entwickelt sich: es treten epithelioide Zellen und Gefäßsprossung in der Umgebung des degenerierenden Pilzes auf. 3. Das Granulationsgewebe und die Pilzkörner werden bei gleichzeitiger Einwanderung von Leukozyten (Erweichung der Höhlen) eingeschmolzen. Schließlich erfolgt der Abschluß des Ganzen nach außen durch Granulationsgewebe (fibröse, oft pigmentierte Schicht). Vereinzelt oder in größerer Zahl finden sich auch Riesenzellen schon in früher Zeit.

Die durch die sogenannte schwarze Varietät hervorgerufenen Veränderungen sind, am Verhalten eines kleinen Abszesses dargestellt, folgende: Neben Eiter erblickt man gewöhnlich mehrere Pilzdrusen mit mikroskopisch deutlich erkennbarer konzentrischer oder radiärer Struktur. Im Zentrum liegen homogene, hyaline Massen, die von verzweigten Kanälen durchsetzt erscheinen. Die strahlige Struktur ist durch exzentrisches Wachstum bedingt. An der Peripherie lagern palissadenartig angeordnete hyaline Massen; die Abszeßwand besteht aus sinuösem, sklerotischem Bindegewebe, daran grenzt eine Schicht von Granulationsgewebe, das kleine, an Follikelanhäufungen erinnernde Einschlüsse von Lymphozyten enthält. Darauf folgt eine Lymphgefäßschicht, lockeres Bindegewebe mit Leukozyten und größeren, pigmenthaltigen Zellen und endlich eine Gewebsschicht mit zahlreichen Riesenzellen, die anscheinend in Hohlräumen liegen. In letzteren sieht man wieder hyaline Massen sowie Pigment, die ihre Entstehung der Pilzwucherung verdanken sollen. In dieser Schicht trifft man auch (gefärbte Präparate) auf rote oder blaue hyaline Kugeln. Die äußerste Peripherie endlich wird durch welliges Bindegewebe gebildet.

d) Nachweis.

Die gelbe Varietät wird mit den üblichen Färbemethoden dargestellt; besonders eignet sich die Gramsche Färbung. Schwarze Varietät desgleichen; ferner können Karbolfuchsin, Schwefelsäure, stundenlange Gramfärbung (beste Resultate) oder Anilin-Safranin, Jod-Anilin, Gentiana, Jod-Anilin-Öl-Xylol Anwendung finden.

e) Materialentnahme.

Die Oberfläche der Beulen wird mit Äthersublimat, Alkohol usw. desinfiziert, darauf erfolgt Einstich mit sterilem Bistouri und Aspiration des Inhaltes in eine sterile Pipette.

f) Ausscheidungswege.

Die Ausscheidung geht durch Fisteln und andere Öffnungen von statten.

g) Tierpathogenität.

Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Hunde, Schafe, Tauben, Hühner sind nach übereinstimmenden Angaben subkutan, intraperitoneal, intravenös nicht zu infizieren. Nur Musgrave und Clegg geben an, daß sie durch tiefe Impfung von Kulturen der aus Menschen isolierten Streptothrix (Freeri) bei Meerschweinchen und Hunden in 2 Wochen letal endende Affektionen hervorrufen konnten. Beim Affen entsteht klinisch nach Impfung das Myzetom. Ein Teil der sonst genannten Tiere geht ein (Giftbildung). Obduktion und mikroskopische Untersuchung lassen keine Veränderungen erkennen. Bei anderen Tieren bilden sich nach Injektion großer Mengen infizierten Materials ganz kleine, bald resorbierte Knötchen. Bei Fröschen entsteht nach Impfung

in den Schenkel bedeutende Anschwellung des Unterhautzellgewebes mit zahlreichen Myzelrasen ohne kolbige Verdickungen der strahlig angeordneten Pilzfäden an der Peripherie. Außerdem sieht man Fäden, die isoliert liegen und in geringer Entfernung vom Hauptherde das intramuskuläre Bindegewebe durchsetzen. Das erkrankte Unterhautzellgewebe ist reichlich mit Leukozyten infiltriert, in der umgebenden Muskulatur finden sich Hämorrhagien.

5. Spezielle Epidemiologie, ursprüngliche Heimat der Seuche.

Die Krankheit ist zuerst auf der Insel Madura (gegenüber Java), ferner in Pondicherry und ganz Hindostan, Hissar, Bicanir, Dehli, Bombay, Baratpur, Cochinchina, der Insel Réunion, Guyana, Amerika, Afrika, ferner in Padua, Rumänien (schwarze Varietät) und Konstantinopel (Beobachtung hier noch fraglich) festgestellt worden.

Spirochätosen.

Von

Professor Dr. **E. Gotschlich,**
Gießen.

Mit 9 Figuren im Text.

Allgemeines.

Die durch Spirochäten verursachten Infektionskrankheiten (Spirochätosen) sind recht mannigfaltiger Art, lassen aber doch bei aller Verschiedenheit des klinischen Bildes und des epidemiologischen Verhaltens eine gemeinsame Betrachtung unter allgemeinen biologischen Gesichtspunkten zu. Wie bei allen Infektionskrankheiten, so gilt auch hier das Gesetz der Spezifität des Erregers, doch ist diese Spezifität in verschieden hohem Grade entwickelt, wie durch den Ausfall der wechselseitigen Immunitätsreaktionen bewiesen wird; während z. B. zwischen den Erregern der so nahe verwandten Krankheitsbilder der Lues und der Frambösie eine vollständige Verschiedenheit der Art besteht, sind die verschiedenen Formen der Rekurrens aus verschiedenen Erdteilen durch verwandtschaftlich sehr nahe zusammengehörige Erreger verursacht, so daß die Frage noch offen ist, ob es sich hier um artverschiedene Krankheitseinheiten und Erreger oder nur um Spielarten eines einzigen Erregers und eines einheitlichen Krankheitsbildes handelt. Wir sehen also bei den Spirochätosen, ähnlich wie bei manchen bazillären Infektionen (Typhus, Ruhr, Tuberkulose) das Auftreten natürlicher Gruppen von Infektionskrankheiten, innerhalb deren eine mehr oder minder weitgehende Verwandtschaft besteht, wie z. B.:

Lues und Frambösie — die verschiedenen Abarten der Rekurrens in verschiedenen Ländern — vielleicht verschiedene Formen des infektiösen Ikterus (Weilsche Krankheit) in Mitteleuropa und in Japan, wobei wieder zwischen diesen und der vorangegangenen Rekurrensgruppe gewisse verwandtschaftliche Beziehungen bestehen.

Geflügelspirochätosen, verschieden bei Hühnern und Gänsen.

Epithelinfektionen, lokale Spirochätosen [Angina Vincenti, Pyorrhoea alveolaris, Noma (?)].

Merkwürdigerweise sind nun innerhalb dieser natürlichen Gruppen einzelne grundsätzliche biologische Eigenschaften der Erreger, wie z. B. ihre Anpassung an bestimmte Infektionswege oder ihre chemotherapeutische Beeinflußbarkeit unter Umständen in ganz verschiedener Weise ausgebildet; während z. B. die Erreger von Lues und Frambösie nur durch unmittelbaren Kontakt von Mensch zu Mensch übertragen werden, erfolgt die Infektion bei der Rekurrens durch stechende Insekten, aber bei den einzelnen Formen der Rekurrens kommen als Zwischenwirte ganz verschiedene Arten in Betracht, nämlich bei der europäischen Rekurrens die Kleiderlaus, bei der afrikanischen eine Zeckenart. Andererseits kann das chemotherapeutische Verhalten verschiedener miteinander nahe verwandter Spirochäten grundsätzlich verschieden sein. Während alle übrigen Spirochäten, so große Ver-

schiedenheiten sie auch sonst untereinander aufweisen mögen, wie z. B. die Spirochäte pallida und die Rekurrensspirochäten, das gemeinsame Merkmal haben, der Therapie mit Salvarsan zugänglich zu sein, läßt die der Rekurrens sonst so nahe stehende Weilsche Krankheit eine solche therapeutische Beeinflußbarkeit durch Salvarsan vollständig vermissen. Endlich zeigen auch die klinischen Charaktere der einzelnen Spirochätosen bei aller Gemeinsamkeit des Krankheitsbildes innerhalb der zusmmengehörigen Gruppen doch bisweilen in auffallender Weise einerseits biologische tiefgehende Verschiedenheiten innerhalb der gleichen Gruppe, andererseits Ähnlichkeiten zwischen Angehörigen verschiedener Gruppen; die sonst in jeder Beziehung so außerordentlich ähnlichen Erreger von Lues und Frambösie zeigen in dem einen Punkte der spezifischen Affinität zum Zentralnervensystem eine vollständige Verschiedenheit, indem die bei der Syphilis so häufigen schweren Späterkrankungen des Gehirns und Rückenmarks bei der Frambösie niemals vorkommen. Ein allgemeines Kennzeichen sämtlicher Allgemeininfektionen durch Spirochäten ist der Verlauf in Form zeitlich getrennter Krankheitsperioden (sei es kurzdauernder Rückfälle, wie bei Rekurrens und Weilscher Krankheit, sei es längerer Krankheitsperioden, wie bei der Syphilis), die durch entsprechend kürzer oder länger dauernde Intervalle latenter Infektion unterbrochen werden und vielleicht mit entsprechenden zyklisch verlaufenen biologischen Veränderungen der Krankheitserreger im Zusammenhang stehen.

Überblicken wir die Gesamtheit dieser, sowohl im klinischen und epidemiologischen Verhalten der Infektion wie in biologischen Eigenschaften der Erreger bestehenden Ähnlichkeiten und Verschiedenheiten, teils innerhalb, teils zwischen den natürlich zusammengehörigen Krankheitsgruppen, so sehen wir darin den Ausdruck der phylogenetisch entstandenen, weitgehenden Differenzierung einer ursprünglich einheitlichen Urform, deren einzelne Entwicklungsmöglichkeiten in den endgültig differenzierten Formen in verschiedenster Weise und in mannigfaltiger Kombination verwirklicht worden sind; wenn wir so die Spezifität nicht als etwas schlechthin Gegebenes, sondern als etwas Gewordenes auffassen, so wird verständlich, warum die Spezifität innerhalb verschiedener Krankheitsgruppen in verschiedem hohem Grade zur Ausbildung gekommen ist; auch liegen einzelne Stufen dieser phylogenetischen Entwicklung noch jetzt vor, angefangen von mehr oder minder harmlosen und nur gelegentlich zu stärkerer Vermehrung und Krankheitserregung befähigten Schleimhautepiphyten bis zu obligaten Blut- oder Gewebsparasiten; auch Übergangsstadien kommen vor, wie z. B. Spirochätenbefunde im Blut mancher Tiere ohne gleichzeitige pathogene Wirkung (Sp. Theileri bei Rindern) beweisen.

Von saprophytischen Formen sind zu nennen die schon im Jahre 1838 von Ehrenberg beschriebene im Wasser lebende Spirochaete plicatilis und eine gleichfalls im Wasser gefundene Sp. gigantea. Eine besondere Gruppe bilden die bei Weichtieren gefundenen als Darmschmarotzer lebenden Sp. Balbiani und Sp. anodontae, die in morphologischer Hinsicht durch das Vorhandensein einer undulierenden Membran und einer bandförmigen Anordnung des Chromatins charakterisiert sind und auch unter dem gemeinsamen Namen der Cristispiren zusammengefaßt werden; doch muß es fraglich erscheinen, ob nicht dieselben Merkmale auch bei den in Warmblütern schmarotzenden Spirochäten vorkommen und hier nur deshalb nicht erkennbar sind, weil der außerordentlich geringe Dickendurchmesser dieser Mikroorganismen die Erkennung solcher feiner Strukturen sehr schwierig macht. Bei Warmblütern kommen Spirochäten teils als regelmäßige Epiphyten normaler Schleimhäute, teils als echte Parasiten in Blut und Gewebe vor. Unter den ersteren sind die fast in jeder normalen Mundhöhle insbesondere an der Grenze zwischen Zähnen und Mundschleimhaut mehr oder minder zahlreich gefundene Sp. buccalis und Sp. dentium zu nennen; besonders zahlreich finden sich diese Spirochäten in kariösen Zähnen, in Tonsillarpfröpfen und in ganz ungeheueren Mengen bei Noma, wobei es allerdings zweifelhaft ist, ob diesen Spirochäten eine ursächliche Rolle für den Krankheitsprozeß zukommt

oder ob sie auf dem krankhaft veränderten Gewebe nur besonders günstige Bedingungen ihre Existenz finden. Auch im normalen menschlichen Darm finden sich häufig feine Spirochäten, die bei Enteritis und insbesondere bei Cholera asiatica bisweilen in riesiger Menge in dicht verfilzten Massen, die das ganze Gesichtsfeld erfüllen, vorkommen können; hier handelt es sich unzweifelhaft um einen zufälligen Nebenbefund, der mit dem Choleraprozeß als solchem nichts zu tun hat. Unter den epiphytisch lebenden Spirochäten ist endlich noch die Sp. refringens zu nennen, die sich sehr häufig im Präputium und an der Vulva findet und für die praktische Differentialdiagnose mit der Sp. pallida in Betracht kommt (vgl. weiter unten). Von parasitisch lebenden Spirochäten bei Warmblütern seien außer der schon oben erwähnten Sp. Theileri im Blute von Rindern und ähnlichen Formen im Darm derselben noch die Erreger der weiter unten in Kürze zu besprechenden Gänse- und Hühnerspirochätose genannt.

Beim Menschen galt bis vor etwa einem Jahrzehnt die bereits im Jahre 1873 von Obermeier entdeckte Spirochäte des Rückfallfiebers als einziger pathogener Repräsentant des Genus Spirochaete, das damals mit dem Genus Spirillum häufig zusammen geworfen wurde. Im Jahre 1905 entdeckte dann Schaudinn die Sp. pallida als Erreger der Syphilis, worauf Castellani bei der so nahe verwandten Frambösie einen ganz ähnlichen Erreger in Form der Sp. pertenuis feststellte. In den letzten 2 Jahren folgte dann die Entdeckung der Spirochäte der Weilschen Krankheit „Spirochaete icterogenes" [Uhlenhuth und Fromme]*) sowie der Spirochäte der japanischen Form des infektiösen Ikterus durch Inada, Ido, Hoki, Kaneko und Ito und ganz neuerdings Mitteilungen über Spirochätenbefunde bei der multiplen Sklerose (Kuhn). Dazu kommen noch ganz vereinzelte Befunde von Spirochäten im Blut, über deren ätiologische Bedeutung sich bisher nichts aussagen läßt; hierher gehören die Befunde von Reiter bei einem Fall von Arthritis; manche Autoren sind geneigt, auch die bei Scharlach vorkommenden, zuerst von Doehle beschriebenen Leukozyteneinschlüsse als zu den Spirochäten zugehörig anzusprechen.

Über die **Stellung der Spirochäten im natürlichen System** der Mikroorganismen sind die Meinungen noch geteilt; früher wurden die wenigen bekannten Formen gemeinsam mit den Spirillen zu den Bakterien gerechnet und die beiden Bezeichnungen Spirillum und Spirochäte oft sogar als gleichbedeutend gebraucht (daher noch häufig die irrtümliche Bezeichnung Spirillosen statt Spirochätosen); auch jetzt noch rechnen manche Forscher die Spirochäten zu den Bakterien, wobei für ihre pflanzliche Natur die von diesen Beobachtern ausschließlich angenommene Querteilung das Verhalten der Geißeln, sowie das Vorhandensein seitlicher Sprossen (Meirowsky) und die Anpassung an anaërobe Kulturbedingungen angeführt wird; die Mehrzahl der Beobachter neigt jedoch dazu, die Spirochäten den Protozoen zuzurechnen, wofür sich in der Tat die gewichtigsten Gründe anführen lassen: Zunächst das Vorhandensein einer exogenen Entwicklung im Zwischenwirt, die bisher ausschließlich bei Protozoen, nie bei Bakterien beobachtet worden ist; wenn dagegen das Beispiel der Übertragung des Pestbazillus durch gewisse Rattenflöhe angeführt wird, so ist dieser Einwand nicht zutreffend, weil der Pestbazillus sich nur im Magen-

*) Die experimentelle Übertragung der Weilschen Krankheit auf Versuchstiere war kurz vorher zuerst von Hübener und Reiter festgestellt worden; vgl. weiter unten S. 974.

darmkanal des Flohes vermehrt und in rein mechanischer Weise mit den Fäzes oder dem regurgitierenden Mageninhalt übertragen wird, nicht aber ein Eindringen in alle Organe des Zwischenwirts stattfindet; vor allen Dingen wird hierbei auch nie eine germinative Infektion der Eier und der jungen Brut beobachtet, wie sie für manche Protozoen- und Spirochäteninfektionen charakteristisch ist. Ferner spricht durchaus gegen die bakterielle Natur und für die nahe Verwandtschaft mit den Protozoen der vielgestaltige Entwicklungsgang der Spirochäten in dem es bisweilen nachweislich zur Entstehung submikroskopischer Formen kommt. Ferner ist bemerkenswert, daß andererseits manche Trypanosomen in ihrem Entwicklungszyklus spirochätenartige Formen auftreten lassen; auch sei an die auffallende Analogie der pathogenen Wirkung zwischen der Spirochäte der Syphilis und dem Trypanosoma der Beschälseuche hingewiesen, die sich bis auf die Ähnlichkeit der Späterkrankungen des Zentralnervensystems bei beiden Infektionen erstreckt. Entscheidend würde für die Zugehörigkeit der Spirochäten zu den Protozoen der unzweifelhafte Nachweis der Vermehrung durch Längsteilung sein; doch gerade sind über diesen Punkt die Beobachtungen noch strittig (vgl. weiter unten). Die chemotherapeutische Beeinflußbarkeit der Spirochäten steht zwar in enger Analogie zu dem gleichen Verhalten der Protozoen, um so mehr als eine und dieselbe Substanz, das Salvarsan, gleichmäßig sowohl unzweifelhafte Protozoen (wie den Erreger der Malaria tertiana) als auch die Spirochäten elektiv beeinflußt; doch spricht dieses Kriterium nicht durchaus gegen die bakterielle Natur eines Kleinwesens, seit wir ähnliches auch bei Bakterien kennen, insbesondere das elektive Verhalten der Pneumokokken gegenüber dem Optochin. Auch sonst zeigen die Spirochäten im chemischen Verhalten ihres Zelleibes teils Eigenschaften, die vorwiegend den Protozoen zukommen (Auflösbarkeit durch Galle und Lezithin), teils solche, die für Bakterien charakteristisch sind (Widerstandsfähigkeit gegenüber der Einwirkung des destillierten Wassers und der Kalilauge). Am besten wird man der eigenartigen Stellung der Spirochäten im natürlichen System gerecht, wenn man sie als eine besondere Klasse von Kleinwesen zwischen Bakterien und Protozoen stehend auffaßt (nach Analogie der Stellung der Streptotricheen zwischen Bakterien und Fadenpilzen); bei dieser Auffassung kommen sowohl die unzweifelhaft vorhandenen verwandtschaftlichen Beziehungen der Spirochäten einerseits zu den Bakterien, andererseits zu den Protozoen und zu den invisiblen Virusarten, andererseits die Eigenartigkeit des Verhaltens der Spirochäten zu ihrem Rechte.

Morphologie. Ähnlich den Spirillen zeigen die Spirochäten eine schlanke langgestreckte Gestalt mit mehr oder minder zahlreichen Windungen flacher oder steiler Art; von den Spirillen unterscheiden sie sich aber durch die scharf zugespitzten Enden, sowie vor allem durch die Biegsamkeit ihres ganzen Körpers, während die Spirillen ein mehr starres Verhalten zeigen. Alle Spirochäten sind mit mehr oder minder lebhafter Eigenbewegung begabt, die sich am besten bei Dunkelfeldbeleuchtung beobachten läßt und die sich in dreifacher Hinsicht äußert: Als Fortbewegung von einem Ort zum anderen, als Schraubendrehung um die eigene Achse und endlich als Beugung und Knickung des ganzen spiraligen Gebildes. Die Eigenbewegung wird durch Geißeln vermittelt, die sich nach der von Zettnow angegebenen Ver-

silberungsmethode darstellen lassen und sich bei verschiedenen Arten entweder endständig oder in peritricher Anordnung finden. Eine undulierende Membran ist bisher bei den in Warmblütern schmarotzenden Spirochäten nicht nachgewiesen (vgl. oben S. 948); ebensowenig hat es sich bei dem außerordentlich geringen Dickendurchmesser der Spirochäten, welcher höchstens wenige Zehntel eines Tausendstel Millimeters beträgt, bisher entscheiden lassen, ob ihr Querschnitt bandförmig oder zylindrisch ist. Dasselbe gilt betr. des bisher fehlenden Nachweises einer charakteristischen Anordnung des Chromatins; außer hellen Lücken, die z. B. bei ägyptischen Rekurrensspirochäten oft sehr deutlich nachgewiesen werden können und über deren Bedeutung sich vorläufig nichts aussagen läßt, ist nichts Besonderes wahrzunehmen; das Chromatin zeigt sich vielmehr gleichmäßig gefärbt, wobei der hellrötliche Farbenton bei manchen Spirochäten, wie z. B. der Sp. pallida, gegenüber dem mehr blauvioletten Farbenton gleichzeitig im Präparat vorhandener Bakterien (und auch der Sp. refringens) immerhin bemerkenswert ist. Endlich ist hervorzuheben, daß die meisten Spirochäten sich mit gewöhnlichen wässerigen Lösungen von Anilinfarben überhaupt nur schwierig tingieren lassen und zu ihrer färberischen Darstellung wirksamerer Methoden wie der Giemsa- oder Löfflerschen Geißelfärbung bedürfen, wie wiederum die Sp. pallida und die ganz neuerdings von Kuhn bei multipler Sklerose gefundene Spirochäte. Die bei einigen Arten, insbesondere bei der Spirochäte der Weilschen Krankheit beschriebenen Knötchen- und Körnchenbildungen (Reiter), sind ohne differential-diagnostische Bedeutung und kommen wahrscheinlich durch plasmolytische Vorgänge zustande; es handelt sich um blaß gefärbte Kügelchen, meist am Ende des Zelleibes liegend und den Dickendurchmesser um ein Erhebliches übertreffend.

In bezug auf ihre **künstliche Kultur** zeigen alle Spirochäten, bei denen eine solche bisher überhaupt gelungen ist (Sp. dentium zuerst von Mühlens kultiviert, Sp. pallida, Sp. der Weilschen Krankheit) dasselbe eigenartige Verhalten, indem die Kultur nur unter anaëroben Bedingungen und nur bei Gegenwart nativen tierischen Eiweißes, bei manchen Arten sogar bisher nur im flüssigen Nährboden gelungen ist; die Nährflüssigkeit wird dabei häufig in ihrer äußerlichen Beschaffenheit gar nicht erkennbar verändert und kann vollständig klar bleiben, so daß das Vorhandensein einer Vermehrung der eingesäten Erreger nur durch mikroskopische Betrachtung nachweisbar ist; auch bleibt diese Vermehrung oft nur spärlich und ist jedenfalls nie mit dem rapiden Wachstum von Bakterien zu vergleichen. Dieselben Wachstumsbedingungen zeigen einige Formen von filtrierbarem Virus, so der Erreger der Poliomylitis (Noguchi) und der Erreger des akuten Schnupfens (Dold); andererseits sind die wenigen Protozoen, bei denen bisher eine künstliche Kultur gelungen ist, gerade auf Zutritt des atmosphärischen Sauerstoffs angewiesen. Die Schädigung der Spirochäten durch freien Sauerstoff zeigt sich schon bei längerer Betrachtung eines Präparates im hängenden Tropfen, wo nach kurzer Zeit die Eigenbewegung aufhört; bei Luftabschluß, z. B. in einer Flüssigkeitsschicht zwischen Objektträger und Deckglas, die nach außen durch einen Wachsring luftdicht abgeschlossen ist, gelingt es dagegen selbst sehr zarte und obligat-parasitische Formen, wie die Sp. pallida, viele Stunden, ja Tage hindurch lebend zu erhalten.

Die exogene Entwicklung, welche einige Arten von Spirochäten im Zwischenwirt zeigen, wird in den nachfolgenden speziellen Kapiteln besprochen, ebenso die Verhältnisse der Immunität und der Chemotherapie.

Rekurrens (Rückfallfieber).

Geschichtliches. Das Rückfallfieber war früher in Europa weit verbreitet und noch in den 70er Jahren kam es in epidemischer Form u. a. in einigen unreinlichen Bezirken von Berlin und Breslau vor. Die Krankeit wurde früher oft mit Fleckfieber zusammengeworfen, da beide Seuchen häufig gleichzeitig und unter denselben ungünstigen äußeren Bedingungen (als „Hungertyphus", „Kerkerfieber", in niedrigen Herbergen, Asylen und dgl.) vorkamen; dieses gemeinsame Auftreten läßt sich heute leicht erklären, da wir wissen, daß dieselben stechenden Insekten (Kleiderläuse) als Überträger, sowohl des Fleckfiebers, wie gewisser Formen der Rekurrens eine ursächliche Rolle spielen. Die klinische Abgrenzung des Krankheitsbildes der Rekurrens von Fleckfieber und Abdominaltyphus verdanken wir insbesondere den Arbeiten von Murchison, Griesinger und Wunderlich. Der Erreger wurde im Jahre 1873 von Obermeier entdeckt und seine Übertragbarkeit auf den Affen im Jahre 1879 von Carter und R. Koch festgestellt. Das Studium der Verhältnisse der Immunität und der bei der spontanen Heilung der Rekurrens, insbesondere beim kritischen Abfall jeder einzelnen Fieberperiode sich abspielenden Vorgänge wurde dann durch die Arbeiten von Metschnikoff und Gabritschewsky gefördert. Einen ganz neuen Impuls erhielt die Forschung über Rekurrens durch den von Dutton und Todd und unabhängig von ihnen durch R. Koch im Jahre 1905 gelieferten Nachweis, daß die in Zentralafrika vorkommende Form der Erkrankung durch eine Zeckenart übertragen wird, in welcher der Erreger seine exogene Entwicklung auch mikroskopisch nachweisbar durchmacht; diese Form der Rekurrens wird daher auch als Zeckenfieber bezeichnet.

Das geographische Verbreitungsgebiet der Rekurrens umfaßt jetzt in Europa nur noch Rußland und die Balkanländer; außerdem sind in Zentralafrika, Nordafrika, Asien (Indien) und Nordamerika Rekurrenserkrankungen nachgewiesen worden, die zum Teil gewisse Verschiedenheiten, sowohl im klinischen Bilde, wie in den Eigenschaften des Erregers, wie vor allem in der Art des natürlichen Übertragungsmodus durch einen Zwischenwirt erkennen lassen, auf welche weiter unten im einzelnen noch eingegangen werden soll; diese verschiedenen Formen der Rekurrens aus verschiedenen Ländern sind daher nur teilweise als identisch, teilweise aber als nahe verwandte Krankheitseinheiten aufzufassen, die zu einer natürlichen Gruppe zusammen gehören. Natürlich kommt es dabei nicht nur auf den Ort an, an welchem die Krankheit zur Beobachtung gelangt, sondern in erster Linie auf die Herkunft des Virus; so kann man z. B. in Ägypten europäische Rekurrens beobachten, welche dorthin aus den Balkanländern eingeschleppt ist und welche ihre Übertragbarkeit durch die Kleiderlaus auch dadurch bekundet, daß sie gelegentlich mit Fleckfieber vergesellschaftet in der gleichen Epidemie sich findet.

Das klinische Bild der Rekurrens ist, wie schon der Name besagt, durch das Auftreten von mehr oder minder regelmäßigen Rückfällen charakterisiert, die durch fieberfreie Perioden voneinander getrennt werden; mit zunehmender Krankheitsdauer werden die späteren Rückfälle immer schwächer, bis sie schließlich vollständig verschwinden. Die Anzahl und Dauer der Fieberperioden, sowie der fieberfreien Intervalle ist innerhalb jeder einzelnen Epidemie bei den einzelnen Fällen je nach der Ausbildung der individuellen Empfänglichkeit verschieden und weist vor allem bei einzelnen Formen der Rekurrens in verschiedenen Erdteilen erhebliche Verschiedenheiten auf; so kommen beim europäischen Rückfallfieber meist nur 1—2 Rezidive, selten bis zu sechs zur Beobachtung, während beim zentralafrikanischen Zeckenfieber in der Regel 4—5 Rückfälle vorkommen, wobei jedoch ihre Dauer (1—3 Tage) viel kürzer ist als bei der europäischen Krankheitsform (4—6 Tage); die amerikanische Form der Krankheit dagegen weist meist nur einen einzigen Anfall auf, und auch bei der indischen Form kommt dies in der Hälfte der Fälle vor, während Erkrankungen ohne Rückfälle bei der europäischen Form viel seltener beobachtet worden sind. Die Dauer der fieberfreien Intervalle bemißt sich auf etwa 5—12 Tage und nimmt

gegen das Ende der Erkrankung zu. Der einzelne Anfall beginnt plötzlich mit hohem Fieber bis 40° und darüber, mit Schüttelfrost und allgemeinem, schwerem Krankheitsgefühl, wobei das Fieber einige Tage auf der Höhe bleibt, um dann ebenso jäh wieder abzufallen, worauf häufig einige Tage hindurch subnormale Temperaturen vorkommen. Milz und Leber sind fast regelmäßig geschwollen; die Zahl der vielkernigen weißen Blutkörperchen ist erheblich vermehrt. Von den häufigsten Komplikationen sind zu erwähnen Ikterus und Neigung zu Blutungen,

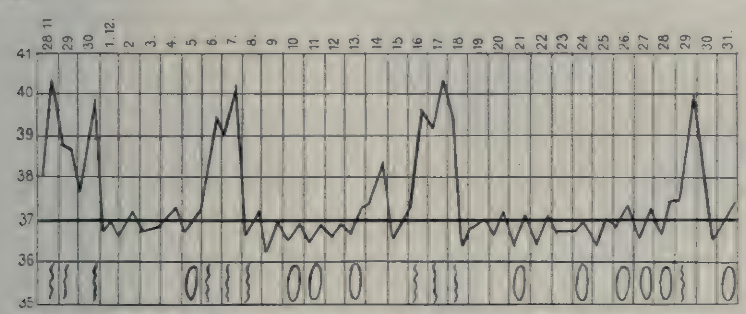


Fig. 1. Fieberkurve und Spirochätenbefund bei afrikanischem Zeckenfieber. (Nach R. Koch.) Aus „Mühlens, Rekurrens“ in Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. VII.

insbesondere bei schweren Fällen; die biliöse Form der echten Rekurrens ist jedoch nicht zu verwechseln mit dem biliösen Typhoid (vgl. weiter unten S. 975) Griesingers, bei dem im Blut keine Spirochäten gefunden werden und das offenbar eine Krankheit sui generis darstellt. Die Häufigkeit dieser Komplikationen, sowie die Schwere ihres Verlaufs und die Ziffer der Letalität sind bei den einzelnen geographisch unterschiedenen Formen der Rekurrens sehr verschieden; während beim europäischen Rückfallfieber meist nur unter 5% der Befallenen der Krankheit erliegen, ist die Letalitätsziffer bei der zentralafrikanischen Form etwa dreimal höher (ausgenommen allerdings bei der eingeborenen Bevölkerung, welche sich infolge der allgemeinen Durchseuchung einer relativen Immunität erfreut und meistens nur gutartige Erkrankungsfälle aufweist); eine besonders bösartige Form der Rekurrens wird in Indien beobachtet, bei der eine Sterblichkeitsziffer von 30—40%, sowie in 70—80% der Fälle Ikterus und Blutungen beobachtet werden.

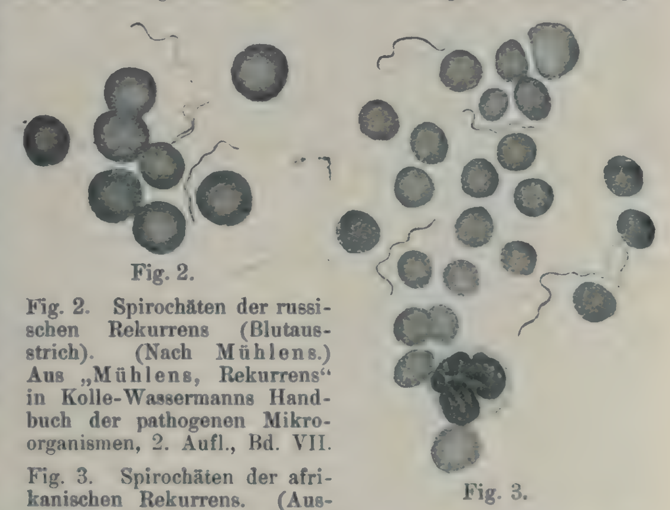


Fig. 2.

Fig. 2. Spirochäten der russischen Rekurrens (Blutausstrich). (Nach Mühlens.) Aus „Mühlens, Rekurrens“ in Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. VII.

Fig. 3.

Fig. 3. Spirochäten der afrikanischen Rekurrens. (Ausstrich aus dem Blut einer infizierten Maus.) (Nach Mühlens.) Aus „Mühlens, Rekurrens“ in Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. VII.

Der pathologisch-anatomische Befund bietet wenig Bemerkenswertes, meist (aber keineswegs immer!) ist Milzschwellung vor-

handen; sehr häufig finden sich mehr oder minder zahlreiche Blutaustritte unter den serösen Häuten, insbesondere an Pleura und Epikard.

Der Erreger (Sp. Obermeieri bei der europäischen Form, Sp. Duttoni beim zentralafrikanischen Zeckenfieber, Sp. berbera bei der nordafrikanischen Form, Sp. Novy bei der nordamerikanischen und Sp. Carteri bei der ostindischen Form) zeigt bei den einzelnen genannten Formen zum Teil schon morphologische Unterschiede, die aber zu inkonstant sind, um darauf allein eine Untersuchung der einzelnen Arten zu begründen. Die Länge der Rekurrensspirochäten wechselt zwischen 10—30 μ, die größte Dicke beträgt etwa $^1/_2$ μ; die Zahl der Windungen beträgt meist 6—8, die Windungen sind ziemlich abgeflacht, die Enden deutlich zugespitzt. Sowohl an den Enden wie in peritricher Anordnung finden sich äußerst feine Geißelfäden (C. Fraenkel). In späteren Stadien der Krankheit, besonders gegen Ende des Anfalls sieht man die Spirochäten häufig in Knäuel, verflochten; es handelt sich hier um eine Immunitätsreaktion, die als Agglomeration bezeichnet wird und auch in vitro unter dem Einfluß von spezifischen Immunserum nachgewiesen werden kann. Für die Auffindung der Spirochäten im Krankenblut kommt es hauptsächlich darauf an, auf der Höhe des Fiebers zu untersuchen, weil nur dann einigermaßen sicher auf einen reichlichen Befund gerechnet werden kann, während beim Absinken des Fiebers die Spirochäten im kreisenden Blute sehr spärlich werden und in den fieberfreien Intervallen überhaupt nur ganz ausnahmsweise vereinzelte Exemplare im Blute angetroffen werden. Im lebenden Zustande sind die Spirochäten nicht ganz leicht zu sehen; doch wird man auf ihr Vorhandensein durch das Verhalten der benachbarten roten Blutkörperchen aufmerksam gemacht, welche durch den Anstoß der lebhaft beweglichen Parasiten ruckweise Ortsveränderungen ausführen. Am schönsten gelingt der Nachweis der lebenden Spirochäten bei Dunkelfeldbeleuchtung. In getrockneten Ausstrichpräparaten gibt das Tuscheverfahren nach Burri oder die Färbung nach Giemsa die besten Resultate; mit den gewöhnlichen wässerigen Lösungen der Anilinfarbstoffe fällt die Färbung nur schwach aus; zur ersten einfachen Orientierung ist folgendes Schnellfärbeverfahren (nach H. Bitter) empfehlenswert: Das lufttrockene Ausstrichpräparat wird mit 96%igem Alkohol einige Sekunden behandelt und nach Ablaufenlassen der noch anhaftende Alkohol in der Flamme abgebrannt; hierauf folgt Färbung mit konzentrierter Ziehlscher Karbolfuchsinlösung unter leichtem Erwärmen während etwa 10 Sekunden; die Spirochäten erweisen sich als sehr intensiv gefärbt. Zum Nachweis spärlicher Exemplare eignet sich die Färbung im „dicken Tropfen“ (vgl. bei Malaria).

Die künstliche Kultur der Rekurrensspirochäten ist bisher in einer praktisch anwendbaren Form noch nicht gelungen. Im menschlichen Blute, bei Luftabschluß aufbewahrt, erhalten sich die Spirochäten bei Bruttemperatur bis zu 20 Stunden, bei Zimmertemperatur bis zu 14 Tagen lebendig.

Im Tierversuch gelingt die Übertragung durch Verimpfung spirochätenhaltigen Blutes auf Affen und Nagetiere, wobei jedoch zwischen den verschiedenen Arten der Erreger aus verschiedenen Erdteilen charakteristische Differenzen bestehen: die Sp. Obermeieri läßt sich auf Mäuse und Ratten nicht direkt, sondern erst nach voran-

gegangener Passage durch den Affen übertragen (Uhlenhuth und Haendel), während gegenüber den Erregern der zentralafrikanischen und der nordamerikanischen Rekurrens diese kleinen Nager sich von vornherein als sehr empfänglich erweisen; umgekehrt ist die Sp. berbera auf Affen nur schwierig übertragbar.

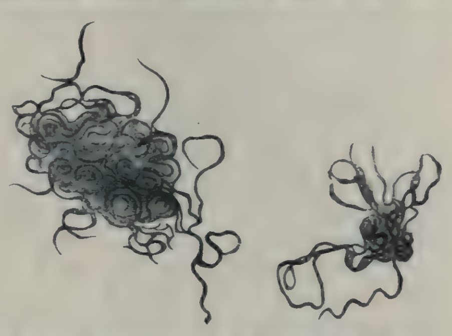


Fig. 4. Spirochäten des afrikanischen Rekurrens in Ovarien der Zecke. (Nach R. Koch.) Aus „Mühlens, Rekurrens" in Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. VII.

Der natürliche Modus der Übertragung wurde zuerst beim zentralafrikanischen Rückfallfieber nachgewiesen; hier ist es eine zu der Familie der Argasinen gehörige Zeckenart, der Ornithodorus moubata, welcher die Ansteckung vermittelt und in welchem eine lebhafte Vermehrung des Erregers stattfindet: R. Koch konnte nachweisen, daß auf der Oberfläche der Eierstöcke infizierter Zecken die Spirochäten sich in dichten verfilzten Massen ansammeln und auf die junge Brut übergehen; durch Ansetzen solcher infizierter Zecken an gesunde Tiere konnte bei letzteren Rekurrens experimentell erzeugt werden. Die einmal infizierten Zecken bewahren ihre Ansteckungsfähigkeit außerordentlich zähe während langer Zeit: an den von R. Koch aus Afrika nach Europa mitgebrachten Zecken konnte Moellers noch

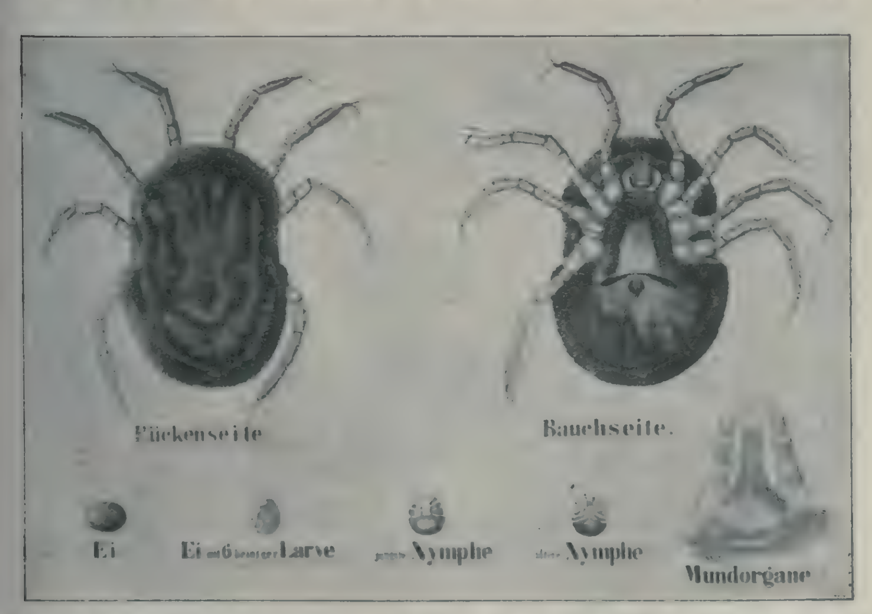


Fig. 5. Ornithodorus moubata. (Nach der Tafel des Instituts für Schiffs- und Tropenhygiene, Hamburg.) Aus „Mühlens, Rekurrens" in Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. VII.

nach $1^1/_2$ Jahren das Fortbestehen der Ansteckungsfähigkeit nachweisen; auch wurde der Erreger durch germinative Infektion nicht nur auf die unmittelbar folgende, sondern auf mehrere Generationen der Nachkommenschaft nacheinander übertragen. — Für die europäische Form der Rekurrens war zwar auch schon lange auf Grund der epidemiologischen Erfahrungen stechendes Ungeziefer als Überträger angeschuldigt und es waren von einigen Forschern spirochätenartige Gebilde in Wanzen, welche an Rekurrenskranken gesogen hatten, mikroskopisch nachgewiesen worden; doch scheint es sich dabei um Verwechslungen mit Spermatozoen dieser Insekten gehandelt zu haben, da eine Übertragung der Rekurrens durch Wanzen im Tierversuch nicht gelingt. Dagegen konnte Manteufel bei Versuchen an Ratten die Übertragbarkeit der europäischen Rekurrens durch die Rattenlaus (Haematopinus spinulosus) nachweisen, und Sergent und Foley konnten durch Kleiderläuse, welche an algerischen Rekurrenskranken gesogen hatten, experimentell die Erkrankung an Menschen und Affen hervorrufen. Für die indische Form der Erkrankung hatte schon vor den experimentellen Übertragungen der genannten Autoren Mackie mit großer Wahrscheinlichkeit den Beweis erbracht, daß die Übertragung durch Kleiderläuse erfolgt; in den infizierten Läusen ließen sich Spirochäten im oberen Abschnitte ihres Verdauungstraktus und in ihrem Mundsekret mikroskopisch nachweisen; dazu kam die epidemiologische Feststellung, daß bei einer Anstaltsepidemie die in viel höherem Grade verlausten Knaben auch viel häufiger erkrankten als die Mädchen; in den von den Knaben abgelesenen Kleiderläusen konnten in 14 % der Gesamtzahl Spirochäten mikroskopisch nachgewiesen werden, in den von den Mädchen gesammelten nur in 2,7 %; in den gleichzeitig untersuchten Kopfläusen fanden sich keine Spirochäten. — Wenn auch für die natürliche Übertragung der Rekurrens zwischen jeder einzelnen Form des Erregers und einem bestimmtem Zwischenwirt eine spezifische Anpassung besteht, so schließt das keineswegs aus, daß nicht doch gelegentlich die Übertragung auch durch andere Zwischenträger erfolgen kann — wie das ja schon das Beispiel der europäischen Rekurrens beweist, welche für die Übertragung auf den Menschen an die Kleiderlaus, für die Übertragung auf die Ratte aber an die Rattenlaus angepaßt ist; andererseits konnten Kuhn und Schuberg europäische Rekurrens auch durch Stechfliegen, sowie R. O. Neumann und Manteufel durch Zecken und umgekehrt afrikanisches Zeckenfieber durch Rattenläuse (R. O. Neumann) übertragen; doch mag es dahingestellt bleiben, inwieweit es sich bei diesen Versuchen um die Rolle eines echten Zwischenwirtes oder um reinmechanische Überimpfung gehandelt hat. Endlich kommt auch besonders nach den Versuchen von C. Fraenkel und R. O. Neumann die Möglichkeit der Übertragung auf direktem Wege in Betracht, indem die Spirochäten imstande sind, beim Einreiben in die scheinbar unverletzte Haut Infektion hervorzurufen. Auch auf plazentarem Wege kann die Ansteckung vermittelt werden.

Das charakteristische Verhalten der Rekurrensspirochäten im infizierten menschlichen Organismus, ihr periodisches Verschwinden und Wiederauftreten im Blute, läßt eine doppelte Deutung zu. Die Erklärung kann entweder allein in dem Ablauf der unter dem Einfluß der Infektion zustandekommenden und schub-

weise verlaufenden Immunisierungsvorgänge gesucht werden: sobald der Gehalt des Körpers an Immunsubstanzen eine gewisse Höhe erreicht hat, gehen die im kreisenden Blut vorhandenen Spirochäten zugrunde, wobei gleichzeitig durch das Freiwerden ihrer Endotoxine, die bei der Krise so oft auftretenden bedrohlichen Erscheinungen verständlich werden: nur die im Gewebe (Milz, Knochenmark) vor den viruliziden Stoffen des Blutes geschützt liegenden Spirochäten vermögen sich lebend zu erhalten und nach einiger Zeit durch ihre Vermehrung einen erneuten Anfall hervorzurufen, worauf sich das Spiel so oft wiederholt, bis die Immunisierung eine vollständige geworden ist und spontane Ausheilung erfolgt. Diese Erklärung vermag wohl vollständig das Aufhören, nicht aber ebenso restlos das Wiederauftreten des Anfalls zu erklären; wenn man sich schon vorstellen könnte, daß die neu heranwachsende Generation von Spirochäten, den vom vorangegangenen Anfall her im Körper existierenden Immunsubstanzen gegenüber „serumfest“ sei, so bleibt es doch schwer verständlich, weshalb diese neu entstandene Generation schubweise mit einem Male das Blut überschwemmt und weshalb nicht bereits vor dem zu erwartenden neuen Anfall eine zunehmende Anzahl der Erreger im Blute nachweisbar ist. Eine vollständigere Erklärung wäre gegeben, wenn es gelänge, für den zyklischen Ablauf des Fiebers als ursächliches Moment einen parallel ablaufenden Entwicklungszyklus des Parasiten nachzuweisen, ähnlich etwa wie das bei der Malaria der Fall ist. Für eine solche Möglichkeit sprechen in der Tat einige Erfahrungen, insbesondere die sowohl bei der afrikanischen wie bei der indischen Rekurrens gemachte Beobachtung, daß bei Tierpassagen (Breinl und Kinghorn), sowie bei Übertragung von Menschen auf den Affen (Mackie) der neue Anfall bei dem geimpften Tier zur gleichen Zeit auftritt wie beim Abimpfling, was für eine gleiche Phase der Entwicklung des Parasiten in beiden befallenen Organismen sprechen würde. Diese Frage nach einem Entwicklungszyklus der Rekurrensspirochäte ist eng verknüpft mit der anderen Frage, ob diese Erreger lediglich in der Form einer Spirochäte, oder auch noch in anderen, vielleicht ultramikroskopischen Stadien existiert, eine Frage, die noch nicht sicher entschieden ist. Zwar hat man aus der Tatsache, daß das Blut während des fieberfreien Intervalls sich als im Tierversuch infektiös erweist, obgleich der mikroskopische Nachweis von Spirochäten zu dieser Zeit nicht gelingt, den Beweis für das Vorhandensein solcher besonderer Entwicklungsformen ableiten zu können gemeint; auch glaubt Leishman derartige Formen bei der Entwicklung des Erregers der zentralafrikanischen Rekurrens im Körper der Zecke in Form von kleinen ovoiden Chromatinkörperchen nachgewiesen zu haben und beschreibt ferner, daß die ursprünglich von der Zecke aufgenommenen Spirochäten nach einigen Tagen aus dem Körper der Zecke verschwinden, um dann bei Aufenthalt der Tiere bei Brütwärme später in veränderter und zwar erheblich verkürzter Form wiederum als Spirochäten in allen Organen, einschließlich der Speicheldrüsen aufs neue nachweisbar zu werden. Es muß weiteren Forschungen vorbehalten bleiben, die Frage nach dem Vorhandensein und der Natur eines solchen polymorphen Entwicklungszyklus endgültig aufzuklären.

Das einmalige Überstehen der Rekurrens verleiht eine, wenn

auch nicht vollständige, so doch weitgehende und lang andauernde Immunität gegen erneute Infektionen, die sich u. a. darin äußert, daß in endemisch infizierten Herden die Eingeborenen, offenbar dank dem in ihrer Jugend erworbenen Impfschutz, im späteren Alter meist nur ganz leicht erkranken. Daß auch der Abfall einer jeden Fieberperiode auf Immunisierungsvorgängen und dem dadurch hervorgerufenen Zugrundegehen massenhafter Spirochäten beruht, wurde schon oben erwähnt; entgegen der Annahme Metschnikoffs, daß hierbei in erster Linie die Phagozytose beteiligt sei, läßt sich die ursächliche Bedeutung gelöster Immunsubstanzen schon dadurch nachweisen, daß im Blute des Erkrankten der körnige Zerfall der Spirochäten bei der Entfieberung direkt zu beobachten ist, vor allem aber durch künstliche Versuche mit dem Krankenserum im Tierkörper und im Glase; es zeigt sich, daß das Rekonvaleszentenserum im Tierversuch die miteingeführten Spirochäten zur Auflösung bringt und das Tier vor Infektion schützt und daß es bei Versuchen in vitro Knäuelbildung und Verlust der Eigenbewegung der Spirochäten erscheinen läßt. Werden diese Immunisierungsversuche wechselseitig zwischen einer Spirochätenart und dem zu einem anderen Stamm zugehörigen Immunserum ausgeführt, so ergibt sich eine weitgehende Spezifität, die wenigstens die Erreger der europäischen, zentralafrikanischen und amerikanischen Rekurrens scharf zu trennen gestattet (Uhlenhuth und Haendel, C. Fraenkel, Manteufel); auch Versuche mit Komplementbindung ergeben strenge Spezifität (Kolle und Schatiloff); allerdings konnte C. Fraenkel bei seinen vergleichenden Versuchen an aktiv immunisierten Tieren feststellen, daß die Immunität sich manchmal nicht nur gegen den homologen, sondern auch gegen heterologe Stämme richtete.

Die Chemotherapie mit Salvarsan erzielt bei Rekurrens glänzende Erfolge, indem schon nach einer einmaligen intravenösen Gabe von 0,3 g in etwa 90% der Fälle eine vollständige Heilung ohne Rückfälle erfolgt.

Die Epidemiologie des Rückfallfiebers findet ihre restlose Erklärung durch die Erkenntnis seiner Übertragung durch einen Zwischenträger. Was zunächst die europäische Form der Rekurrens anbelangt, so wird ihre Verbreitung durch alle Faktoren begünstigt, welche Verlausung bedingen, in erster Linie durch niedrigen Kulturstand, Unreinlichkeit und enges Zusammenwohnen; daher das vorwiegende Befallensein von niederen Herbergen, Nachtasylen, Gefängnissen, daher auch die Begünstigung des epidemischen Auftretens durch die kalte Jahreszeit; daher endlich das so häufig vorkommende gleichzeitige Auftreten mit Fleckfieber (vgl. das betreffende Kapitel). Entsprechend den vollständig verschiedenen biologischen Eigenschaften des Zwischenwirtes ist auch die Epidemiologie des zentralafrikanischen Zeckenfiebers eine ganz andere. Die Krankheit ist nicht in erster Linie an die Person, sondern an die Örtlichkeit gebunden; insbesondere sind alle Unterkunftsräume entlang den Karawanenstraßen verseucht. Dieses Haften an der Örtlichkeit erklärt sich daraus, daß der Zwischenträger wie alle zur Familie der Argasinen gehörigen Zecken (im Gegensatz zu den Ixodinen) die Eigentümlichkeit hat, nicht seine ganze Entwicklung auf den Menschen bzw. auf seinem Wirtstier durchzumachen, sondern den Men-

schen nur zum Zweck des Blutsaugens befällt und im übrigen im Boden der Wohnstätten, und zwar nur an trockenen Stellen lebt.

Im engsten Anschluß an die so gewonnene Kenntnis stehen die Grundsätze zur Bekämpfung und Verhütung der Krankheit. Diejenigen Formen der Rekurrens, welche durch Kleiderläuse übertragen werden (europäisches, nordafrikanisches und indisches Rückfallfieber) müssen durch Maßnahmen gegen Verlausung bekämpft werden; vgl. darüber im Kapitel Fleckfieber. Auf ganz anderen Wegen muß die Verhütung des Zeckenfiebers in Zentralafrika erfolgen: durch persönliche Reinlichkeit ist hier nicht viel zu erreichen, da die Zecken in der Außenwelt sehr weit verbreitet und ihre Schlupfwinkel schwer auffindbar sind und da endlich die Ansteckungsfähigkeit der Zecken außerordentlich lange Zeit dauert; wir haben es also hier mit einer exogenen, vom Menschen unabhängigen Ansteckungsgefahr zu tun, der gegenüber das einzige wirksame Mittel bleibt, ihr einfach aus dem Wege zu gehen; R. Koch empfiehlt bei Expeditionen in Afrika das Lager stets abseits der gewohnten Karawanenstraße aufzuschlagen; für dauernden Aufenthalt des Europäers gilt gegenüber dem Zeckenfieber derselbe Grundsatz wie gegenüber zahlreichen anderen in den Tropen heimischen Krankheiten die Wohnung stets abgesondert und in größere Entfernung von den Eingeborenen-Vierteln zu wählen. Selbstverständlich ist jeder Fall von Rekurrens sorgfältig zu isolieren, wofür die Bestimmungen des preußischen Seuchengesetzes vom Jahre 1905 hinreichende Handhaben (Anzeigepflicht, Absonderung eventuell im Krankenhause) bieten. Für die rechtzeitige Erkennung auch leichter und atypischer Fälle ist der Nachweis der Spirochäten im Blute maßgebend (vgl. oben S. 954). Endlich ist durch sofortige Behandlung mit Salvarsan jeder einzelne Fall möglichst schnell und vollständig von seinen Parasiten zu befreien.

Syphilis.

Geschichtliches. Im Rahmen dieses Lehrbuchs kann natürlich eine Darstellung der Syphilis nur insoweit gegeben werden, als es zum Verständnis der Tatsachen betreffend den Erreger und seine Übertragung unbedingt notwendig ist, während betreffs aller anderen Einzelheiten auf spezielle Werke verwiesen werden muß; so kann hier auch auf die Frage des Ursprungs der Syphilis in Europa nicht eingegangen werden und sei dieserhalb auf die kritische Studie von I. Bloch verwiesen. Die meisten Autoren nehmen an, daß die pandemische Ausbreitung, welche die Syphilis in Europa um die Wende des 15. Jahrhunderts gefunden hat, mit der frischen Einschleppung der Infektion aus dem damals eben erst neu entdeckten Amerika zusammenhängt; in epidemiologischer Beziehung ist besonders bemerkenswert, daß die Seuche damals einen weit bösartigeren Charakter trug als heute und sich auch auf extragenitalem Wege nach Art einer großen Volksseuche verbreitete. Inwieweit die im Laufe des 16. Jahrhunderts eingetretene Veränderung des epidemiologischen Charakters der Syphilis, welche von da ab bis heute im wesentlichen in Form einer (wenigstens in Kulturländern) in erster Linie durch den sexuellen Verkehr vermittelten Infektion auftrat, auf eine unter dem Einfluß der vorangegangenen allgemeinen Durchseuchung stattgefundene Verminderung der Empfänglichkeit oder einer damit zusammenhängenden Abschwächung des Erregers beruht, bleibe dahingestellt; bemerkenswert ist jedenfalls, daß auch heute noch die extragenitale Übertragung der Syphilis um so häufiger vorkommt und um so mehr das epidemiologische Bild beherrscht, je niedriger der Kulturzustand der betreffenden Bevölkerung ist und je leichter es dabei infolge mangelnder Reinlichkeit und infolge engen Zusammenlebens zur Kontaktinfektion kommt (v. Düring). — Die Syphilis wurde früher mit dem Ulcus molle und der Gonorrhoe, mit welchen sie das gemeinsame Merkmal der vorwiegen-

den Übertragung durch den sexuellen Verkehr hat, unter dem Sammelnamen der venerischen Erkrankungen zusammengefaßt; auch die Ergebnisse gewisser Übertragungsversuche, bei welchen durch Verimpfung von einer Form dieser Erkrankungen gelegentlich eine andere zur Entwicklung kam, waren nur geeignet, die bestehende Verwirrung noch zu vergrößern; man kann sich heute das auffallende Resultat solcher Versuche damit erklären, daß das abgeimpfte Material offenbar aus Mischinfektionen stammte, wie solche häufig vorkommen. Die endgültige Abgrenzung dieser drei Krankheitseinheiten war in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts zwar schon auf Grund klinischer Studien erfolgt, erhielt aber ihre ätiologische Bestätigung erst, nachdem die Verschiedenheit ihrer Erreger durch die mikrobiologische Forschung nachgewiesen war, was für die Gonorrhoe schon im Jahre 1879, für das Ulcus molle im Jahre 1889 gelungen war. Es erübrigt sich auf die zahlreichen Befunde von Mikroben einzugehen, welche irrtümlich als Erreger der Syphilis angesprochen sind; soweit es sich dabei um Bakterien handelt, erklären sich die Befunde durch Sekundärinfektion oder durch das Vorhandensein von Epiphyten (Smegmabazillen), die auch auf der Körperoberfläche des normalen Menschen fast regelmäßig vo.kommen; die sogenannten Protozoenbefunde sind gleichfalls als nicht-spezifische Produkte (Zelldegenerationsformen) aufzufassen.

Der Erreger der Syphilis wurde im Jahre 1905 von Schaudinn entdeckt und von ihm gemeinsam mit E. Hoffmann in eingehenden Studien in seiner ätiologischen Bedeutung unzweifelhaft festgestellt. Schaudinn benannte den Erreger wegen seines blassen Aussehens, sowohl im lebenden wie im gefärbten Präparate als Spirochaete pallida oder als Treponema pallidum; für die letztere Bezeichnung, welche den Syphiliserreger als Vertreter einer besonderen Gattung gegenüber den anderen Spirochäten abtrennte, besteht heute kein Bedürfnis mehr, nachdem das Merkmal des Vorhandensein von endständigen Geißeln, welches ursprünglich jene besondere Bezeichnung zu rechtfertigen schien, nunmehr auch bei anderen Spirochäten nachgewiesen ist. Für die Anerkennung der ursächlichen Bedeutung der Sp. pallida als Erreger der Syphilis war es von besonderer Bedeutung, daß ihr Nachweis in allen Krankheitsprodukten, vor allen auch in solchen gelang, welche mit der Körperoberfläche nicht in Zusammenhang stehen und bei welchen daher der ursprünglich erhobene Einwand, es könne sich um eine der auf Schleimhäuten, Geschwürsflächen u. dgl. so häufig vorkommenden epiphytischen Spirochäten handeln, nicht bestehen konnte. Dieser Nachweis ist in vollstem Umfange geliefert, wie später bei der Besprechung der Fundstätten des Erregers im erkrankten Organismus ausführlich auseinander gesetzt werden soll. Ebenso findet sich die Sp. pallida nicht nur in den syphilitischen Krankheitsprodukten des Menschen, sondern auch bei der experimentellen Tiersyphilis; vor allen ist es auch gelungen, die Sp. pallida in künstlicher Kultur rein zu züchten und mit diesen künstlichen Reinkulturen im Tierversuch aufs neue Syphilis zu erzeugen. Endlich wird die Sp. pallida im normalen Gewebe, sowie bei nichtsyphilitischen Erkrankungen ausnahmslos vermißt. Der Beweis für ihre ausschließliche und spezifische Rolle als Erreger der Syphilis ist also in lückenloser Weise erbracht. Ebenso mußten auch die anfänglich von manchen Seiten erhobenen Einwände, es handle sich bei der Sp. pallida um Artefakte, verstummen, nachdem es gelang, diesen Mikroorganismus in allen Phasen des Krankheitsprozesses und bei der Impfsyphilis der Tiere, sowie in der künstlichen Kultur in lebendem Zustand einwandfrei nachzuweisen.

Die Sp. pallida ist charakterisiert einerseits durch ihre Gestalt,

andererseits durch ihre Färbbarkeit. Es handelt sich um ein außerordentlich dünnes Gebilde von sehr geringen Lichtbrechungsvermögen, welches daher im gewöhnlichen ungefärbten Präparat nur schwierig wahrzunehmen ist; dazu kommt das überaus charakteristische Verhalten der Windungen, welche in großer Zahl und in enger steiler Form vorhanden sind, vor allem aber auch während der Bewegung und der Ruhe in gleicher Weise unverändert in ihrer Form beibehalten werden und sich nicht abflachen. Die gesamte Länge der Sp. pallida beträgt meist zwischen 6—15 μ, wobei auf je ein μ Abstand meistens je eine Windung kommt; doch findet man gelegentlich auch bedeutend längere Exemplare mit 20 oder mehr Windungen; der Dickendurchmesser beträgt selbst bei den dicksten Exemplaren kaum $^1/_4$ μ (Schaudinn). Die Enden sind zugespitzt und tragen je 1–2 feinste geißelartige Fortsätze. Schaudinn will an lebenden Exemplaren den Prozeß der Längsteilung als Aufspaltung, beginnend von einem Ende her, direkt beobachtet haben; andererseits sieht man bisweilen hintereinander liegende, durch die zarten Ausläufer ihrer Körperenden eben noch zusammenhängende Spirochäten.

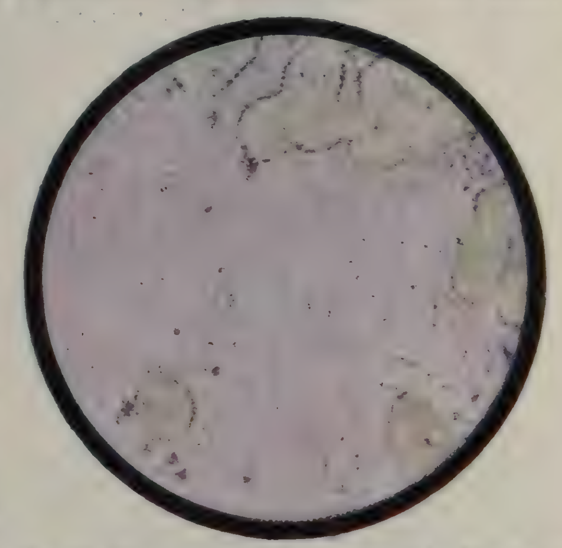


Fig. 6. Spirochaete pallida im Ausstrichpräparat aus nässender Papel, Giemsafärbung. Nach Sobernheim, „Syphilis-Spirochaete" in Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. VII.

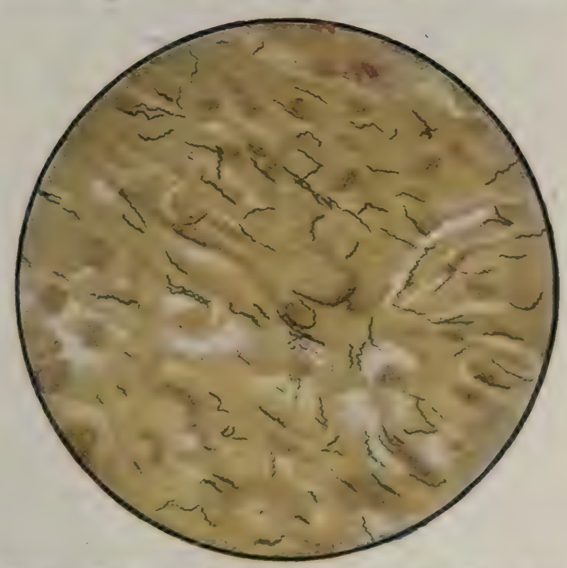


Fig. 7. Spirochäte der Syphilis im Schnittpräparat aus der Leber eines syphilitischen Fötus mit Silber imprägniert. (Nach Levaditi.) Nach Sobernheim, „Syphilis-Spirochaete" in Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. VII.

die ganz das Bild einer soeben vollzogenen Querteilung darbieten. Am schönsten sind alle diese morphologischen Verhältnisse, sowie die lebhafte Eigenbewegung im Dunkelfeld wahrzunehmen; auch das Burrische Tuscheverfahren leistet für die Erkennung der Formverhältnisse recht gute Dienste. Das beste Färbungsverfahren für die Sp. pallida in Ausstrichpräparaten ist die ursprünglich von Schaudinn und E. Hoffmann angegebene, etwa 24 Stunden hindurch fortgesetzte Färbung nach Giemsa (mit der im Verhältnis von 1:20 mit destilliertem Wasser verdünnten fertig bezogenen Giemsa-Lösung) nach vorangegangener Fixierung der Ausstriche in absolutem Alkohol (während etwa 15 Minuten). Die Sp. pallida erscheint bei der Färbung nach Giemsa in einem charakteristischen, schwach rötlichen Farbentone, im Gegensatz zu anderen Spirochäten (insbesondere der mit ihr gemeinsam auf ulzerierten Krankheitsprodukten häufig vorkommenden Sp. refringens), deren Färbung mehr blauviolett ist. Mit den gewöhnlichen wässerigen Lösungen von Anilinfarbstoffen gelingt die Färbung immer nur schwierig; erwähnt sei hier noch von den zahlreich vorgeschlagenen Färbemethoden die von Herxheimer angegebene Darstellung durch 15 Minuten lang dauernde Einwirkung einer heißgesättigten, abgekühlten und filtrierten wässerigen Lösung von Gentianaviolett. Die beste Methode zur Darstellung der Sp. pallida in Gewebsschnitten ist das zuerst von Volpino und Bertarelli angegebene, jetzt meist nach den Vorschriften von Levaditi ausgeführte Versilberungsverfahren.

Nach der älteren Vorschrift von Levaditi werden kleine Organstückchen (nicht dicker als 1 mm) zunächst in 10%igem Formalin 24 Stunden fixiert, dann in 96%igem Alkohol kurz ausgewaschen und in erneuertem Alkohol weitere 24 Stunden gehärtet; dann werden die Stückchen in destiliertem Wasser gewaschen, bis sie darin zu Boden sinken; hierauf werden sie in 1,5—3%iger Silbernitratlösung vor Licht geschützt, im Brutschrank 3—5 Tage lang belassen; nach kurzem Waschen in destiliertem Wasser werden sie bei Zimmertemperatur 1—2 Tage lang mit folgender frisch bereiteter Lösung behandelt: Acid. pyrogallic. 2—4 g, Formalin 5 ccm, destilliertes Wasser 100 ccm; die Nachbehandlung besteht in Waschen in destilliertem Wasser, Entwässern in Alkohol, Einlegen in Xylol und Paraffineinbettung. Die Schnitte müssen möglichst dünn sein und können eventuell mit Giemsa-Lösung oder Toluidinblau nachgefärbt werden, doch ist diese Nachfärbung unnötig, da die mit Silber imprägnierten Spirochäten sich überaus deutlich in schwarzer Farbe von dem gelblich erscheinenden Gewebe abheben. Bei einer neueren von Levaditi und Manouélian angegebenen Modifikation des ursprünglichen Verfahrens (Pyridinmethode) wird eine 1%ige Silbernitratlösung, welcher unmittelbar vor dem Gebrauch 10% reinstes Pyridin zugesetzt sind, verwendet; die Imprägnation erfolgt in dieser Lösung (in verschlossener, vor Licht geschützter Flasche) zunächst 2—3 Stunden bei Zimmertemperatur und dann noch 4—6 Stunden bei etwa 50°; nach raschem Abspülen in 10%iger Pyridinlösung (aber ohne Wasserspülung!) erfolgt die Reduktion in folgender ganz frisch bereiteter Lösung: 90 ccm 4%ige wässerige Lösung von Acid. pyrogallic. werden mit 10 ccm reinem Azeton gut durchgemischt und zu 85 ccm dieser Lösung 15 ccm reines Pyridin hinzugefügt; nach 6—12stündiger Einwirkung bei Zimmertemperatur erfolgt Nachbehandlung wie oben.

Die nach dem Versilberungsverfahren dargestellten Spirochäten erscheinen erheblich dicker als in Giemsa-Präparaten und sind wegen ihrer kontrastreichen Färbung und charakteristischen, korkzieherartigen Form im Gewebe leicht aufzufinden.

Künstliche Kulturen der Sp. pallida erhielt als Erster Schereschewski bei Züchtung auf halberstarrtem Pferdeserum unter anaëroben Bedingungen; doch handelte es sich hier zunächst um

Mischkulturen von Spirochäten und Bakterien. Die erste wirkliche Reinkultur der Sp. pallida erzielte Mühlens. Noguchi und W. H. Hoffmann konnten mit solchen Reinkulturen die Syphilis auf Tiere übertragen. Die Reinkultur der Sp. pallida erscheint als eine diffuse wolkige oder hauchartige Trübung des Nährbodens und ist vollständig geruchlos. Die Gewinnung der Reinkultur ist recht schwierig und gelingt selbst dem Geübten nur in einem geringen Bruchteil der Fälle, es ist daher stets eine möglichst große Anzahl von Kulturröhrchen mit Gewebsstückchen, die an Spirochäten möglichst reich sind, zu beschicken, da häufig nur ganz vereinzelte Kulturen angehen; zur Reinzüchtung aus den ursprünglichen Mischkulturen verwandte Mühlens die Verdünnungsmethode; nach W. H. Hoffmann empfiehlt es sich, bei der Abimpfung von den äußersten zartgetrübten Randpartien der Kultur auszugehen, in welchen die Spirochäten rein enthalten sind, während die begleitenden Bakterien im Zentrum des Impfstichs zurückbleiben.

Die Übertragung der Syphilis auf Tiere gelang zum ersten Male einwandfrei Metschnikoff und Roux im Jahre 1903 beim Schimpansen; die entstehenden örtlichen und allgemeinen Krankheitserscheinungen (Initialsklerose, Drüsenschwellung, allgemeines papulöses Exanthem) entsprachen durchaus den menschlichen Krankheitserscheinungen und ließen sich erfolgreich auf andere Affen verimpfen. Fast gleichzeitig gelang Ch. Nicolle der Nachweis der Übertragbarkeit der Syphilis auf niedere Affen, bei denen allerdings, abgesehen von Drüsenschwellung, eigentliche sekundäre Symptome nicht regelmäßig nachweisbar sind; doch findet auch hier eine allgemeine Verbreitung des Virus im Körper statt, wie sich aus der Verimpfung der inneren Organe (Milz und Knochenmark) im Tierversuch ergibt. Bei niederen Affen haftet die Infektion mit Sicherheit nur von den Augenbrauen und den Genitalien aus; nach einer etwa 3 wöchentlichen Inkubationszeit kommt es zur Bildung von rötlichen Flecken und Knötchen, die geschwürig zerfallen und nach mehreren Wochen unter Veränderungen des Pigmentgehalts und Zurücklassung einer Narbe abheilen. In den beim Affen entstehenden Krankheitsprodukten sind die Spirochäten wie beim Menschen nachweisbar. Das Studium der Affensyphilis wurde insbesondere durch Finger und Landsteiner, sowie durch die von A. Neisser nach Java unternommene Expedition vervollständigt. Die Affensyphilis läßt sich in zahlreichen Tierpassagen fortpflanzen. Einen weiteren Fortschritt bedeutete dann die erst von Bertarelli gemachte Feststellung, daß die Syphilis auch auf das Kaninchen durch Verimpfung auf die Hornhaut übertragen werden und von einem Kaninchen auf das andere als Passagevirus fortgezüchtet werden kann, wobei die Anzahl der positiven Impfresultate im Lauf der Tierpassagen bis auf nahezu 100% ansteigt; auch die Rückübertragung auf den Affen fällt positiv aus. Die am Kaninchenauge entstehenden Veränderungen bestehen in einer mit Gewebsinfiltration oder selbst mit geschwürigen Prozessen einhergehenden Keratitis parenchymatosa; in Schnittpräparaten sind massenhafte Spirochäten, im Bindegewebe liegend, nachweisbar. Eine andere Form der Kaninchensyphilis, die durch direkte Verimpfung in den Testikel oder unter die Scrotalhaut entsteht, wurde zum ersten Male gelegentlich von Parodi beobachtet; Uhlenhuth und Mulzer gelang

es dann durch systematische Tierpassagen das Virus so heranzuzüchten, daß fast ausnahmslos die Infektion beim Kaninchen anging. Bei dieser Art der Verimpfung entsteht ein induriertes Geschwür oder eine chronische Orchitis mit außerordentlich massenhaftem Spirochätenbefunde. Durch intravenöse Verimpfung dieser an Spirochäten sehr reichen Krankheitsprodukte auf ganz junge Kaninchen, konnten endlich Uhlenhuth und Mulzer bei letzteren eine allgemein syphilitische Infektion erzeugen, die sich im Auftreten von papulösen und geschwürigen Hautaffektionen, sowie den menschlichen Gummiknoten ähnlichen Anschwellungen aus Granulationsgewebe am Naseneingang, im Gesicht, an der Schwanzwurzel, am Anus und an den Pfoten zeigt; bei einem älteren Muttertier konnte in ähnlicher Weise sogar eine Übertragung der durch intravenöse Impfung entstandenen syphilitischen Allgemeininfektion auf das Junge durch plazentare Infektion beobachtet werden. Bemerkenswert ist, daß verschiedene Stämme von syphilitischem Virus eine sehr ungleiche Infektiosität für Kaninchen haben. — Mit einem durch bakteriendichte Filter filtriertem Virus läßt sich weder im Tierversuch noch auch beim Menschen (Selbstversuche von Baermann und Klingmüller) Infektion erreichen.

Das Verhalten der Sp. pallida im infizierten Menschen entspricht ganz dem, was wir nach den klinischen und epidemiologischen Erfahrungen von dem Erreger der Syphilis voraussetzen müssen; die Spirochäte ist jetzt in allen Krankheitsprodukten der menschlichen Syphilis nachgewiesen. In Primäraffekten, sowie vor allem in den sekundären Effloreszenzen gelingt der Nachweis regelmäßig ohne Schwierigkeiten. Auch im strömenden Blut ist die Sp. pallida direkt nachgewiesen worden, zuerst von Noeggerath und Stähelin, welche eine größere Menge des Blutes mit der 10fachen Menge 0,1%iger Essigsäure zur Auflösung brachten und in dem durch Ausschleuderung erhaltenen Bodensatz die Spirochäten färberisch darstellen konnten. Die größten Schwierigkeiten machte der Nachweis der Sp. pallida in den tertiären Krankheitsprodukten, sowie bei maligner Syphilis; doch liegen auch hier positive Befunde, zuerst von Doutrelepont und Grouven, sowie von Tomasczewski vor. Die größte Bedeutung hatte ferner der Nachweis, daß auch bei den früher als metaluetische Formen bezeichneten und auf toxische Nachwirkungen des eigentlichen syphilitischen Krankheitsprozesses bezogenen schweren Erkrankungen des Zentralnervensystems, insbesondere bei der progressiven Paralyse, die Sp. pallida in den erkrankten Nervenzellen, wenn auch nur in sehr spärlicher Anzahl sich vorfindet: es handelt sich also nicht um Nachkrankheiten, sondern um echte Infektionsvorgänge. Bei kongenitaler Lues sind gleichfalls die Spirochäten in allen erkrankten Organen, insbesondere in der Leber, in sehr großen Mengen vorhanden, wie zuerst von Buschke und Fischer nachgewiesen. Besonders bemerkenswert ist, daß auch in abgeheilten luetischen Herden, z. B. in der Narbe der Initialsklerose, noch lange Zeit hindurch Spirochäten nachzuweisen sind; schon die klinische Erfahrung der Rezidive lehrt ja, daß auch im Latenzstadium der Erreger in lebendem, virulentem Zustand im Körper vorhanden sein muß. Für den Nachweis der Spirochäten in verschiedenen Körperflüssigkeiten und Sekreten hat sich insbesondere die bereits oben erwähnte Methode der Verimpfung

in die Testikeln von Kaninchen (Uhlenhuth und Mulzer) bewährt; so gelang der Nachweis in Blut, Sperma, Milch manifest syphilitisch Erkrankter, ja auch im Hirn eines Paralytikers. — Die Lagerung der Sp. pallida im Gewebe zeigt entsprechend dem pathologisch-anatomischen Charakter der durch sie gesetzten Gewebsveränderungen eine besondere Prädilektion für die Wandungen der Blut- und Lymphgefäße und für das interstitielle Bindegewebe; dieses Verhalten stimmt wohl überein mit der Verbreitung des syphilitischen Virus im Körper, die in erster Linie auf dem Blutwege erfolgt. Häufig finden sich die Spirochäten in Ausstrichpräparaten den roten Blutkörperchen auf- oder angelagert. Aber auch in intrazelluärer Anordnung werden die Spirochäten gefunden, so in Leber- und Nierenzellen, sowie, was bereits oben erwähnt wurde, bei der progressiven Paralyse in den Ganglienzellen des Gehirns.

Außerhalb des menschlichen oder tierischen Körpers vermögen sich die Lues-Spirochäten, vor Austrocknung und Licht geschützt, mindestens 48 Stunden lang lebend und infektiös zu erhalten (Uhlenhuth und Mulzer, Wolff); gegen Erhitzung über 50° und chemische Desinfizientien sind sie außerordentlich empfindlich.

Zur Ausbildung einer eigentlichen Immmunität in dem Sinne, daß dadurch eine neue Infektion nach überstandener und vollständig abgeheilter Erstinfektion verhindert würde, kommt es bei Syphilis nicht. Die bekannte klinische Erfahrung, daß bei bestehender syphilitischer Allgemeininfektion die erneute Verimpfung virulenten Materials erfolglos bleibt, gilt nur so lange, als die erste Infektion noch nicht vollständig abgeheilt ist; sobald völlige Heilung eingetreten ist, ist damit auch zugleich die Möglichkeit einer neuen Infektion gegeben, und solche unzweifelhaft festgestellten Fälle von Reinfektion mehren sich und kommen nach um so kürzerer Zeit nach der ersten Infektion zur Beobachtung, je mehr es in neuerer Zeit gelingt, die erste Infektion durch prompte chemotherapeutische Beeinflussung in kurzer Frist zu heilen. Die Unempfänglichkeit des Syphilitikers gegenüber erneuter Infektion ist also nicht ein Ausdruck von Immunität im gewöhnlichen Sinne des Wortes, sondern beweist nur, daß der Organismus noch von der ersten Infektion her syphilitisches Virus in sich beherbergt; A. Neisser bezeichnet diesen Zustand als Anergie. Übrigens ist auch diese Anergie nicht eine absolute, da sowohl ganz am Anfang der Erkrankung, als auch im tertiären Stadium Superinfektionen, wenn auch oft abortiver Natur möglich sind. Wenn auch eine dauernde Immunität bei Syphilis nicht bekannt ist, so unterliegt es doch keinem Zweifel, daß es zu Immunisierungsvorgängen im infizierten Organismus kommt, die aber immer unvollständig bleiben und vor allem stets an das gleichzeitige Vorhandensein des Virus im Körper gebunden sind. Die Anergie gegenüber erneuter Infektion ist ein Ausdruck dieser unvollständigen Heilungstendenz; andererseits offenbart sich die Umstimmung des Organismus auch im Sinne einer Überempfindlichkeit (Allergie) gegenüber dem eigenen Virus; so lassen sich die Exantheme im sekundären Stadium, sowie die unverhältnismäßig starken Gewebsreaktionen bei der tertiären und bei der malignen Syphilis, die in auffallendem Gegensatz zu dem spärlichen Spirochätenbefund bei diesen beiden letzteren Formen stehen, als Ausdruck einer Überempfindlichkeit des

infizierten Organismus ansehen, wie sich eine solche experimentell durch den Ausfall der Kutireaktion nach Verimpfung von luetischem Leberextrakt (Jadassohn) oder von Extrakten aus Spirochätenreinkulturen („Luetin“ Noguchis) nachweisen läßt. Endlich beweist das noch weiter unten zu besprechende zeitliche Verhalten der Wassermannschen Reaktion, daß die sogenannte Immunität bei Syphilis gleichbedeutend ist mit Fortbestand der Infektion; erneute Ansteckung mit syphilitischem Virus ist erst möglich, nachdem die Wassermannsche Reaktion dauernd negativ geworden ist, und dieses dauernde Negativbleiben der Wassermannschen Reaktion ist ja geradezu ein Prüfstein für die eingetretene endgültige Heilung. Der Ausfall der Wassermannschen Reaktion hat auch die eigenartigen Verhältnisse der Immunität, welche zwischen Mutter und Kind bei manifester Infektion nur eines Teiles, wie sie erfahrungsgemäß in den von Colles und Profeta formulierten Gesetzmäßigkeiten zum Ausdruck kamen, erst ins rechte Licht gerückt. Wenn auf der einen Seite die Mutter eines syphilitischen Kindes keinerlei Krankheitserscheinungen darbot und sich einer vollständigen Immunität zu erfreuen schien (Collessches Gesetz), und wenn andererseits manche von einer syphilitischen Mutter geborene Kinder gleichfalls frei von Symptomen und immun gegen Syphilis zu sein schienen (Profetasches Gesetz), so beweist der positive Ausfall der Wassermannschen Reaktion, bei diesen scheinbar von Syphilis freien Müttern und Kindern, daß es sich nicht um Immunität, sondern um latente syphilitische Infektion bei ihnen handelt. Bei der experimentellen Tiersyphilis liegen die Verhältnisse der Immunität grundsätzlich ebenso, wie das soeben für die menschliche Syphilis besprochen wurde. Die Aussichten zu einer aktiven Immunisierung durch abgeschwächtes oder abgetötetes Virus zu gelangen, sind daher sehr gering. Für die Möglichkeit einer passiven Immunisierung spricht dagegen die Tatsache, daß die Milch einer mit Salvarsan behandelten syphilitischen Amme beim infizierten Säugling Heilwirkung ausübt, obgleich in ihr kein Arsen nachweisbar ist; offenbar werden unter dem Einfluß der Aufnahme die Leibessubstanzen der durch das Salvarsan abgetöteten Spirochäten, die als Antigene wirken, im Körper Immunsubstanzen gebildet, die mit der Milch zur Ausscheidung gelangen.

Die mikrobiologische Diagnose der Syphilis hat in dem letzten Jahrzehnt seit der Entdeckung des Erregers und der Wassermannschen Reaktion eine ganz außerordentliche Bedeutung gewonnen und stellt jetzt die sicherste Grundlage sowohl für die Behandlung des einzelnen Falles, als auch für die Prophylaxe der Syphilis als Volksseuche dar. Der Nachweis des Erregers in der Praxis hat am meisten Aussicht bei Primäraffekten und im sekundären Stadium. Bei der Entnahme des Untersuchungsmaterials bemüht man sich, oberflächliche Verunreinigung zu vermeiden und möglichst den Gewebssaft nur aus den tieferen Schichten der Krankheitsprodukte zu erhalten. Die Untersuchung erfolgt entweder an exzidierten Gewebsstückchen, wie z. B. anläßlich der zu Heilzwecken vorgenommenen Exzision des Primäraffektes; (beiläufig bemerkt, läßt sich durch diesen Eingriff sehr häufig deshalb keine definitive Heilung erreichen, weil zur Zeit der Entwicklung des Primäraffektes meist schon eine generalisierte Ausbreitung des Virus im Blute stattgefunden hat). Oder man versucht durch leichte Skarifikationen von der vorher gut

gereinigten Wund- oder Geschwürsfläche, am besten durch Abschaben mit einem Platinspatel, Gewebssaft zu gewinnen, wobei Blutbeimengungen möglichst zu vermeiden sind; die Gewinnung dieses „Reizserums" kann auch durch Aufsetzen einer kleinen Saugkappe beschleunigt werden. Das Reizserum wird am besten bei Dunkelfeldbeleuchtung, oder wo dies nicht ausführbar, in Ausstrichpräparaten nach Giemsafärbung oder nach dem Burrischen Tuscheverfahren, untersucht. Bei Material, das aus Geschwürsflächen, nässenden Papeln u. dgl. stammt, ist auf die Unterscheidung der Sp. pallida von der auf Schleimhäuten und Geschwüren häufig vorkommenden Sp. refringens besondere Aufmerksamkeit zu verwenden (vgl. oben S. 962). Für den Nachweis in Schnitten aus exzidierten Gewebsstückchen kommt einzig und allein das Versilberungsverfahren nach Levaditi in Betracht; man findet nach diesem Verfahren eine sehr viel größere Anzahl von Spirochäten als im Ausstrichpräparat. Schwieriger ist der Nachweis in dem durch Punktion gewonnenen Safte von Lymphdrüsen und ganz besonders schwierig der Nachweis im Blute (vgl. oben S. 964). Während der Nachweis der Sp. pallida für die Zwecke der praktischen Diagnostik nur auf die Fälle beschränkt ist, welche manifeste, primäre oder sekundäre Krankheitserscheinungen zeigen*), ist der Ausfall der Wassermannschen Reaktion, während der ganzen Krankheitsdauer in der großen Mehrzahl der Fälle positiv und ist daher die Wassermannsche Reaktion als wichtigstes Hilfsmittel für die Diagnose der Syphilis anzusehen. Über das Wesen der Wassermannschen Reaktion und die Gedankengänge, welche zu ihrer Entdeckung geführt haben, ist bereits von R. Pfeiffer an anderer Stelle dieses Werkes berichtet. Wenn es auch erwiesen ist, daß die Wassermannsche Reaktion in der heute üblichen Form bei Verwendung alkoholischer Extrakte nicht eine spezifische Antigen-Antikörperbindung, sondern eine unspezifische Lipoidreaktion darstellt, so ist doch damit das Wesen der Serumreaktionen bei Syphilis nicht erschöpft. Zunächst ist zu bemerken, daß bei Verwendung wässeriger luetischer Extrakte die Spezifität der Reaktion eine viel ausgesprochenere ist; der praktischen Verwendung solcher wässeriger Extrakte steht nur ihre mangelnde Haltbarkeit entgegen. Andererseits ist daran zu erinnern, daß die Serodiagnostik der Syphilis, welche in der heute üblichen Form der Wassermannschen Reaktion den Nachweis von Antikörpern gegenüber einem bekannten Antigen anstrebt, durchaus nicht die einzig mögliche Form einer serologischen Syphilisreaktion darstellt; gerade die ersten Versuche wurden vielmehr in umgekehrter Richtung angestellt, indem gegenüber einem bekannten Antikörper (luetisches Serum) auf das Vorhandensein von Antigenen in wässerigen Extrakten aus den roten Blutkörperchen des zu untersuchenden Erkrankten gefahndet wurde, und zwar mit positivem Resultat. Es ist also in der Serodiagnostik der Syphilis neben der unspezifischen Lipoidreaktion auch eine spezifische Quote zu berücksichtigen, die vielleicht noch einmal in höherem Maße, als

*) Forster und Tomasczewski haben den Nachweis der Sp. pallida auch für die Diagnose der progressiven Paralyse nutzbar gemacht; es gelang ihnen, durch Hirnpunktion beim Lebenden durch die Schädeldecke hindurch (ein nach ihrer Methodik gefahr- und fast schmerzloser Eingriff) in etwa der Hälfte der Fälle Spirochäten nachzuweisen.

das jetzt möglich ist, für die praktische Diagnostik der Syphilis wird nutzbar gemacht werden können. Was das Wesen der genannten, der Wassermannschen Reaktion zugrunde liegenden Lipoidreaktion anbelangt, so geht aus den Versuchen von P. Schmidt u. a. hervor, daß es sich um eine Kolloidreaktion handelt; die Globuline im Serum des Luëtikers zeichnen sich durch eine Veränderung ihres physikalisch-chemischen Zustandes aus, die sich in einer feineren Verteilung, in einer erhöhten Dispersität äußert und die eine erhöhte Affinität der Globuline zu den Lipoiden des Antigens mit Ausfällung feinster Teilchen (im Ultramikroskop von Jacobsthal direkt sichtbar gemacht) bedingt, wodurch infolge Oberflächenwirkung Bindung des Komplements zustande kommt. Die Veränderung des physikalisch-chemischen Verhaltens der Globuline im Luëtiker-Serum ist auch auf anderem Wege erkennbar, nämlich durch ihre Ausfällbarkeit bei Verdünnung mit destilliertem Wasser (Klaußnersche Reaktion). Für die Erklärung dieser Globulinveränderung nach allgemein-pathologischen Gesichtspunkten ist die Tatsache bemerkenswert, daß dieselben Reaktionen (zeitweiser positiver Ausfall der Wassermannschen Reaktion und Fällbarkeit der Globuline nach Klaußner) gerade bei solchen anderen krankhaften Zuständen außerhalb der Lues auftreten, die, wie die letztere, eine spezifische Schädigung der Gefäßwände bedingen; insbesondere gilt dies vom Fleckfieber. Ohne auf die Frage nach den theoretischen Grundlagen der Wassermannschen Reaktion hier näher einzugehen, steht doch soviel fest, daß die Wassermannsche Reaktion unbeschadet aller theoretischen Streitfragen ihre praktische Brauchbarkeit für die Syphilisdiagnose vollauf bewährt hat. Hier sei nur noch auf einige Einzelheiten in der Anstellung der Wassermannschen Reaktion, sowie auf die Grundsätze betreffend ihrer Bewertung eingegangen. Die sichersten Resultate ergibt die (bereits an anderer Stelle dieses Lehrbuchs von R. Pfeiffer besprochene) Wassermannsche Originalmethodik mit Verwendung inaktivierten Serums und frischen Meerschweinchenkomplementes; allerdings ist hier nur der positive Ausfall beweisend, da gelegentlich Fälle vorkommen, in denen durch die Erhitzung des Serums zwecks Inaktivierung die ursprünglich vorhandene Reaktionsfähigkeit verloren gegangen ist und Methoden mit Verwendung nicht erhitzten aktiven Krankenserums, wie insbesondere die von M. Stern angegebene Modifikation der Wassermannschen Reaktion ein positives Ergebnis liefern. Busila führt diese Differenzen darauf zurück, daß neben dem hitzebeständigen Reaktionskörper des Serums noch ein zweiter thermolabiler Reaktionskörper, und zuweilen letzterer allein, vorhanden ist. Andererseits ergibt die Anstellung der Reaktion mit aktivem Serum viel häufiger Anlaß zu unspezifischer Komplementbindung (insbesondere beim Fleckfieber nachgewiesen), so daß bei der Sternschen Methodik im Gegensatz zur ursprünglichen Wassermannschen Reaktion nur der negative Ausfall beweisend ist. Stets verwende man nicht nur ein einzelnes, sondern mindestens 2—3 verschiedene Antigene, darunter mindestens ein luetisches Leberextrakt; verwendet man selbsthergestellte Antigene, so sei stets zur Kontrolle ein von einem anerkannten großen Seruminstitut bezogenes spezifisches Antigen mit verwendet, weil man hier die Sicherheit hat, daß das Antigen in seiner Wirksamkeit gegenüber den verschiedensten Seren geprüft ist und man so den Unregelmäßigkeiten, welche manchmal zwischen einem

einzigen Antigen und einem bestimmten Serum bestehen, aus dem Wege geht. Das Komplement werde nur in ganz frischem Zustande verwendet; kleinere Mengen können leicht durch Herzpunktion des Meerschweinchens gewonnen werden, noch besser mittels eines Saugapparates aus dem Ohr, ohne daß man nötig hat ein Tier zu opfern. Das Krankenserum wird am besten durch Venäpunktion (bei Personen mit starkem Fettpolster eventuell mittels Schröpfkopf) gewonnen; das Serum ist sobald als möglich von den roten Blutkörperchen durch Ausschleudern zu trennen, da längerer Kontakt störende Nebenwirkung hervorrufen kann; auch ist die Inaktivierung sobald als möglich vorzunehmen ($^1/_2$ Stunde bei 56°). Nie dürfen fehlen: Kontrollen mit je einem sicher positiv und einem sicher negativ regierenden Krankenserum. Kontrollen zur Ausschaltung einer eigenhemmenden und eigenlösenden Wirkung der verwendeten Antigene und Sera, Kontrolle betreffs der Brauchbarkeit des hämolytischen Systems. Sicher beweisend ist nur das Eintreten vollständiger Hemmung; im Zweifelsfalle verwendet man das Antigen in abgestuften Mengen und beobachtet, ob der quantitative Ausfall der Reaktion der Antigenmenge parallel läuft; auch ist im Zweifelsfalle die Reaktion zu wiederholen und eventuell vergleichsweise mit Verwendung aktiven und inaktivierten Serums anzustellen (vgl. oben). Sehr beachtenswert sind die neuerdings von Sormani und Kaup gemachten Vorschläge, den bei der gebräuchlichen Versuchsanordnung bestehenden Komplementüberschuß zu vermeiden und die Wassermannsche Reaktion mit abgestuften Komplementdosen (und erhöhter Ambozeptormenge) anzustellen. Unspezifischer Ausfall der Reaktion findet sich bei ganz Gesunden nur sehr selten; Serum, das in der Agone oder von der Leiche entnommen wurde, ist für die Wassermannsche Reaktion unbrauchbar, da es unspezifische Hemmungen gibt. Solche kommen ferner bei folgenden Krankheiten, teilweise allerdings in sehr vergänglicher Form, vor, so daß die Wiederholung der Reaktion nach einigen Wochen, verbunden mit der klinischen Beobachtung, diesen Fehlerquellen zu begegnen vermag: Lepra, Malaria, Scharlach, Fleckfieber. Das zeitliche Verhalten der Wassermannschen Reaktion zu den verschiedenen Stadien der syphilitischen Erkrankung ist das folgende. Die Reaktion wird meist erst 4—6 Wochen nach erfolgter Ansteckung positiv, weshalb sie in einer Reihe von Fällen im Stadium des Primäraffektes bei nur einmaliger Anstellung versagt und der Nachweis der Spirochäten ihr in diesem Stadium überlegen ist. Im floriden sekundären Stadium ist die Reaktion fast ausnahmslos positiv; das gleiche gilt für unbehandelte tertiäre Fälle, während bei solchen Kranken, welche mehrfache antiluetische Kuren durchgemacht haben, die Reaktion häufig vermißt wird. Der gleiche Einfluß vorangegangener Behandlung läßt sich auch während der Latenzstadien der Syphilis erkennen. Unmittelbar nach einer Salvarsaninjektion tritt oft aufs neue ein positiver Ausfall der Wassermannschen Reaktion auf, während sie vorher negativ war, um dann allerdings — parallel mit dem Verschwinden der anderen Krankheitserscheinungen — gleichfalls bald wieder zu verschwinden; diese provokatorische Wirkung der Salvarsaninjektion (Gennerich) ist offenbar ebenso wie die nach Salvarsanbehandlung auftretende Herxheimersche Reaktion (in Form eines akuten Hautexanthems) auf immunisatorische Vorgänge zurück-

zuführen, indem die durch das Salvarsan abgetöteten Spirochäten antigene Funktion ausüben und zur Entstehung von komplementbindenden Stoffen, sowie von Erscheinungen von Überempfindlichkeit Veranlassung geben. Das Verhalten der Wassermannschen Reaktion nach einer provokatorischen Salvarsaninjektion wird daher von Gennerich als Kriterium empfohlen, ob eine vollständige Heilung, d. h. eine vollständige Befreiung des Körpers von den Spirochäten eingetreten ist oder nicht. Von größter praktischer Bedeutung ist die Wassermannsche Reaktion für die Diagnose der spätsyphilitischen Erkrankungen der Aorta (Citron) und des Zentralnervensystems (Tabes und progressive Paralyse). Bei diesen beiden letzteren Erkrankungen liefert schon die Untersuchung des Blutes in über zwei Drittel der Fälle eine positive Wassermannsche Reaktion; ungleich bedeutsamer ist aber noch die Untersuchung des durch Lumbalpunktion gewonnenen Liquors, welche in über 90% der Fälle eine positive Wassermannsche Reaktion liefert und mit Sicherheit eine syphilitische Erkrankung des Zentralnervensystems zu diagnostizieren erlaubt. Der Liquor wird in eine Menge von 0,5 ccm verwendet und braucht nicht inaktiviert zu werden, da er kein Komplement enthält. Erst die Wassermannsche Reaktion hat den ausnahmslosen Zusammenhang von Aortenaneurysma einerseits, Tabes und Paralyse andererseits mit einer vorangegangenen syphilitischen Erkrankung vollständig sicher gestellt, während eine solche bei dem häufigen, fast symptomlosen klinischen Verlauf der Lues (vgl. insbesondere bei Stern) nach den Angaben des Patienten allein nicht zu ermitteln gewesen wäre. Bei kongenitaler Syphilis wird die Wassermannsche Reaktion gleichfalls ausnahmslos positiv gefunden; wie hier durch die Wassermannsche Reaktion erst die richtige Deutung der durch das Colles-Profetasche Gesetz ausgedrückten Verhältnissen der Infektion zwischen Mutter und Kind möglich geworden ist vgl. oben S. 966.

Die Chemotherapie der Syphilis ist auf zwei Wegen möglich: durch Quecksilber und durch organische Arsenverbindungen. Die Behandlung der Syphilis mit Quecksilber ist schon vor Jahrhunderten bald nach der ersten allgemeinen Verbreitung der Seuche in Europa rein erfahrungsmäßig gefunden worden; allerdings gelang eine dauernde Heilung nur sehr selten durch eine einmalige Kur, sondern erst auf Grund der auch in den Latenzstadien fortgesetzten chronisch-intermittierenden Behandlung nach Fournier und A. Neisser. Demgegenüber hat die Chemotherapie den außerordentlichen Fortschritt gebracht, daß die vollständige Heilung viel sicherer und schneller, ja beim rechtzeitigen Einsetzen der Behandlung in über 90% der Fälle schon im primären Stadium möglich ist. Die chemotherapeutischen Studien über Arsenverbindungen nahmen ihren Ausgangspunkt von den Arbeiten Uhlenhuths und seiner Schüler über die Wirkung des Atoxyls sowohl für sich allein wie in Verbindung mit Quecksilber; sowohl bei Hühnerspirillose wie bei Syphilis (des Kaninchens und des Menschen) wies Uhlenhuth die Spirochäten tötende und die schützende bzw. heilende Wirkung des Atoxyls nach; später wurden dann durch die Untersuchungen von Ehrlich und seiner Schule die Chemotherapie der Syphilis zu dem heute erreichten Grade hoher praktischer Vollendung geführt. Nachdem beim Atoxyl und bei seinem Essigsäure-Ester, dem Arsacetin, gelegentlich schwere Schädigungen

(Optikusatrophie) beobachtet worden waren, erwiesen sich das Arsenophenylglycin und vor allem das Salvarsan (606) und das Neosalvarsan, sowie neuerdings das Salvarsan-Natrium als relativ ungiftige und außerordentlich wirksame Mittel zur Chemotherapie der Syphilis. Auf den Entwicklungsgang dieser chemotherapeutischen Studien sowie auf die bei der Salvarsanbehandlung menschlicher Erkrankungen unbedingt zu beobachtenden Vorschriften kann hier nicht näher eingegangen werden und sei auf die Originalarbeiten verwiesen. Die Wirksamkeit der Salvarsanpräparate wird nicht nur durch die auffallend schnelle Besserung der Krankheitserscheinungen, sondern vor allem auch durch die beiden in ätiologischer Beziehung bedeutsamen Feststellungen bewiesen, einerseits, daß die Spirochäten (wie sich durch mikroskopische Untersuchung und im Tierversuch einwandfrei erweisen läßt) aus den Krankheitsprodukten verschwinden, (E. Hoffmann, Wechselmann und Arnheim), andererseits daß die vorher positive Wassermannsche Reaktion negativ wird; damit stimmt die jetzt schon durch jahrelange Beobachtung einer großen Anzahl von Fällen gesicherte klinische Heilung, sowie das Fehlen der Übertragung auf Ehegatten und Kinder (E. Hoffmann, Scholtz) und vor allem die Häufigkeit von Reinfektionen, zuweilen schon nach kurzem Intervall (Krefting, Lesser), wodurch die vollständig gelungene Sterilisatio magna der vorangegangenen Infektion einwandfrei bewiesen wird. Allerdings gelingt die Heilung nicht (wie bei Rekurrens und Frambösie) schon durch eine einzige Gabe, sehr wohl aber durch mehrere (3—5) in einem gesamten Zeitraum von einigen Wochen verabfolgte intravenöse Injektionen; manche Beobachter geben bei diesem Vorgehen im Primärstadium über 90% endgültiger Heilungserfolge an (Gennerich, Scholtz). Aber auch das sekundäre und tertiäre Stadium sind der Salvarsanbehandlung zugänglich; für das Sekundärstadium gibt Scholtz gleichfalls 85% definitiver Heilungen an.

Die Chemotherapie der Syphilis hat uns auf diese Weise auch die mächtigste Waffe zur Bekämpfung und Verhütung dieser Seuche in die Hand gegeben: da der Syphiliserreger unter natürlichen Verhältnissen nur im infizierten Menschen zu existieren vermag und da jeder einzelne Infizierte immer wieder zur Quelle einer Anzahl neuer Ansteckungsfälle wird, so muß es möglich sein, durch systematische Behandlung aller syphilitisch Infizierten allmählich einen immer größeren Bruchteil dieser Ansteckungsquellen zum Verschwinden zu bringen und so schließlich die Syphilis als Volksseuche vollständig auszurotten, genau so wie dies nach R. Koch für die Bekämpfung der Malaria mit Chinin möglich ist; in Mannheim ist es z. B. nach Loeb gelungen, durch systematische Salvarsanbehandlung die dort endemische Syphilis fast zum Verschwinden zu bringen, so daß Initialsklerosen, abgesehen von solchen, die durch auswärtige Infektion verursacht waren, nur noch selten zur Beobachtung kamen. Notwendige Vorbedingung für ein allgemeines erfolgreiches Vorgehen auf diesem Wege, ist die Ausfindigmachung und rechtzeitige (für Unbemittelte kostenlos erfolgende) spezifische Behandlung sämtlicher syphilitischer Erkrankter. Welche ungeheuere Arbeit in dieser Beziehung allerdings zu leisten sein wird, ergibt sich aus der zahlenmäßig festgestellten außerordentlichen Verbreitung der Syphilis, die nach Lesser in der

städtischen Bevölkerung bei über 10% aller Männer anzunehmen ist. Am besten dürfte sich für die allmähliche allgemeine Durchführung der genannten Maßnahmen die Einrichtung von ärztlichen Fürsorgestellen bewähren, an welchen jeder Erkrankte Rat und sachgemäße ärztliche Hilfe finden könnte. Insbesondere ist es die dringenste Aufgabe, die Prostitution, welche erfahrungsgemäß die hauptsächlichste Ansteckungsquelle nicht nur für die Syphilis, sondern für sämtliche venerische Erkrankungen darstellt, durch geeignete Maßnahmen zu treffen. Unabhängig von allem Streit über Reglementierung, auf den hier nicht eingegangen werden kann, würde sich das erstrebte Ziel nach A. Neisser nicht nur für die offiziell inskribierte, sondern für die ungleich gefährlichere geheime Prostitution durch die Einrichtung von Fürsorgestellen und möglichst ambulanter Neosalvarsanbehandlung, unter Beschränkung der Isolierung im Krankenhause nur auf die Dauer der offenen Ansteckungsfähigkeit, erreichen lassen. Eine außerordentlich wichtige Aufgabe für die nächste Zukunft ist auch die rechtzeitige Behandlung aller aus dem Felde heimkehrender infizierter Soldaten, um eine Verbreitung der Infektion in der Heimat zu verhüten. Für die individuelle Prophylaxe kommt neben sachgemäßer Belehrung und Aufklärung über die seitens der Infektion drohenden Gefahren und ihre Verhütung und rechtzeitige Behandlung die Anwendung gewisser Schutzmaßnahmen beim außerehelichen Geschlechtsverkehr in Betracht, insbesondere die prophylaktische Anwendung Hg-haltiger Salben, wie sie von Metschnikoff und Roux als 30%ige Kalomelsalbe, von Siebert als Sublimatsalbe empfohlen sind.

Frambösie.

Die Frambösie ist eine ausschließlich in den Tropen vorkommende Infektionskrankheit, welche in ihrem klinischen Bilde sehr große Ähnlichkeiten mit der Syphilis aufweist und früher häufig als mit ihr identisch angesehen wurde. Der Name kommt von „framboise" (= Himbeere) nach dem Aussehen der für die Krankheit charakteristischen Hauteruptionen. Die Übertragung erfolgt meist auf extragenitalem Wege durch direkten oder indirekten Kontakt und setzt zunächst an der Stelle der Infektion nach einer Inkubationszeit von 2—3 Wochen einen Primäraffekt, der sich jedoch von der luetischen Initialsklerose durch das Fehlen jeder Induration unterscheidet. Nach einen Intervall von etwa einem Monat erfolgt dann das durch Drüsenschwellungen und generalisiertes Exanthem charakterisierte Sekundärstadium. Der Verlauf ist sehr viel gutartiger als bei der Syphilis; insbesondere fehlen die für letztere charakteristischen Späterkrankungen des Gehirns und Rückenmarks.

Die Frambösie läßt sich leicht auf den Affen übertragen, wobei ein dem menschlichen sehr ähnlicher Primäraffekt, zuweilen auch sekundäre Effloreszenzen an der Haut entstehen. Ferner gelingt die Übertragung auf das Kaninchen durch direkte Impfung in den Testikel, ganz ähnlich wie bei der Syphilis.

Der Erreger ist von Castellani nachgewiesen und wurde von ihm als Treponema pertenue bezeichnet; er ist morphologisch der Syphilisspirochäte außerordentlich ähnlich und wie diese am besten durch die Färbung nach Giemsa oder die Versilberungsmethode nach

Levaditi nachzuweisen; in seinem Verhalten zum Gewebe zeigt er einen deutlichen Unterschied gegenüber der Sp. pallida und findet sich in den Hauteffloreszenzen nur in der Epidermis, nicht aber im Bindegewebe und in den Blutgefäßen.

In einwandfreier Weise wird die Artverschiedenheit des Frambösieerregers vom Lueserreger durch den Ausfall der kreuzweis ausgeführten Immunisierungsversuche bewiesen; weder schützt vorangegangene Infektion mit Frambösie vor nachfolgender Infektion mit Syphilis, noch umgekehrt vorangegangene luetische Infektion gegen nachfolgende Ansteckung mit Frambösie, wie das durch zahlreiche Versuche an Affen einwandfrei nachgewiesen ist (A. Neisser, Baermann und Halberstädter).

Dagegen zeigt die Frambösie ihre Ahnlichkeit mit Syphilis wieder durch die günstigen therapeutischen Erfolge der Salvarsanbehandlung; schon durch eine einmalige intravenöse Salvarsaninjektion wird bei Frambösie das Ideal der Therapia magna sterilisans erreicht.

Für die Epidemiologie und Prophylaxe kommt, wie schon erwähnt, in erster Linie die Übertragung durch direkten oder indirekten Kontakt in Betracht; Berührungen mit dem Kranken sind zu vermeiden, auch soll der Kranke sein eignes Waschgerät, Eß- und Trinkgeschirr haben. Von manchen Forschern wird auch die Möglichkeit einer Übertragung durch Insekten angeführt. In erster Linie wird es für die Prophylaxe der Infektion darauf ankommen, rechtzeitig möglichst alle Fälle zu erkennen und durch Salvarsan von ihren Parasiten zu befreien; die Vorbedingung hierfür ist, wie bei allen Erkrankungen, welche die eingeborene Bevölkerung in den Tropen betreffen, die Organisation von Polikliniken, in welchen die Leute ärztliche Hilfe finden können, ohne sich einer längeren Isolierung unterziehen zu müssen.

Weilsche Krankheit. (Infektiöser Ikterus.)

Im Jahre 1886 beschrieb Weil als erster die seitdem nach ihm genannte Krankheit, welche klinisch durch das Zusammentreffen folgender drei Symptone charakterisiert ist: Ikterus, Albuminurie und Milzschwellung, und welche in schwereren Fällen mit hohem Fieber und schweren Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems einhergeht. Die Krankheit tritt besonders in der warmen Jahreszeit entweder in Form vereinzelter Fälle, oder in Form kleineren oder größeren Epidemien auf und wird daher auch als infektiöser Ikterus bezeichnet. Die Krankheit wird besonders häufig bei Truppenteilen beobachtet (vgl. im Sanitätsbericht über die Kgl. preußische Armee 1898—99); möglicherweise hat es sich auch bei den Epidemien von Ikterus im amerikanischen Sezessionskriege, sowie im deutsch-französischen Kriege um dieselbe Krankheit gehandelt. Im Jahre 1892 beschrieb Jäger auf Grund seiner Studien an einer Reihe von Fällen in der Ulmer Garnison als Erreger dieser Krankheit einen Bac. Protens fluorescens und glaubte die Übertragung durch infiziertes Wasser nachgewiesen zu haben; doch konnte die ursächliche Rolle dieses Bazillus in der Folgezeit nicht bestätigt werden; vgl. hierzu die kritische Übersicht von Hecker und Otto aus dem Jahre 1911. Diese beiden

Forscher hatten auf Grund ihrer Beobachtungen der Krankheit in der Garnison Hildesheim die Überzeugung gewonnen, daß der Erreger überhaupt nicht zu den Bakterien gehöre, sondern mit Wahrscheinlichkeit ein Virus mit exogener Entwicklung in einem Zwischenwirt (stechendes Insekt) sei. Die Übertragungsversuche mit dem Blute der Erkrankten auf Tiere blieben bei Hecker und Otto, ebenso wie bei früheren Untersuchern durchaus negativ mit Ausnahme einer einzigen Übertragung auf den Affen, der binnen $2^1/_2$ Tagen nach Verimpfung von 1 ccm Krankenblut vom 3. Krankheitstag unter Erscheinungen von Durchfall eingegangen war, von dem aus aber eine weitere Verimpfung auf andere Versuchstiere nicht gelang. Hecker und Otto waren auch mit der Deutung dieser negativen Befunde im Tierversuch auf dem richtigen Wege, indem sie annahmen, daß nach Analogie mit dem Gelbfieber und dem Pappatacifieber das Virus nur in den ersten Krankheitstagen im Blute zirkuliere; wenn der Kranke erst mit entwickeltem Ikterus zur Beobachtung gelangt, so sei es dann zu spät für die künstliche Übertragung, weil zu dieser Zeit das Virus aus dem Blute verschwunden sei. Hecker und Otto konnten diesen von ihnen als richtig erkannten Weg nicht weiter verfolgen, weil ihnen weitere ganz frische Fälle nicht zur Verfügung standen. An diesem Punkte setzen die neueren Untersuchungen von Hübener und Reiter, sowie von Uhlenhuth und Fromme im Herbst 1915 ein, welche anläßlich des Auftretens der Weilschen Krankheit an der Westfront ausgeführt wurden. Hübener und Reiter gelang es zuerst, die Weilsche Krankheit auf Meerschweinchen mit dem Blut des Kranken aus den ersten Krankheitstagen zu übertragen; auch hatten sie schon in ihren Präparaten Gebilde gesehen, die sie als an Trypanosomengeißeln erinnernd beschrieben und die offenbar mit dem sogleich zu beschreibenden Erreger identisch waren. Die volle Aufklärung brachte die nur 10 Tage nach der ersten Mitteilung von Hübener und Reiter erschienene Arbeit von Uhlenhuth und Fromme, denen es gleichfalls gelungen war, die Weilsche Krankheit mit dem Blute des Erkrankten auf Meerschweinchen zu übertragen und die als erste den Erreger richtig als Spirochäte erkannten. Schon im Februar 1915 war es den japanischen Forschern Inada, Ido, Hoki, Kaneko und Ito gelungen, bei den in Japan epidemisch vorkommenden, in den Hauptsymptomen mit der Weilschen Krankheit übereinstimmenden Form des infektiösen Ikterus gleichfalls die Übertragung auf Meerschweinchen nachzuweisen und den Erreger in Form einer Spirochäte zu erkennen; doch sind die zahlreichen Arbeiten dieser Autoren aus dem Jahre 1915 ausschließlich in japanischen Zeitschriften niedergelegt und datiert ihre erste europäische Veröffentlichung erst vom 1. März 1916; übrigens muß die Frage noch als offen erscheinen, ob die in Japan vorkommende Form des Ikterus infectiosus (von den dortigen Autoren als Spirochaetosis icterohaemorrhagica bezeichnet) wirklich mit der europäischen Weilschen Krankheit identisch ist, oder vielmehr eine besondere Krankheitseinheit darstellt; insbesondere die bedeutend höhere Letalität der japanischen Krankheitsform scheint für letztere Möglichkeit zu sprechen. Die Entscheidung dieser Frage muß späterer Forschung vorbehalten sein; vielleicht stellt sich dann auch das biliöse Typhoid Griesingers, welches in einigen Hafenstädten des Orients

vorkommt und insbesondere früher auch in Alexandrien (Ägypten) öfters zur Beobachtung kam, als zur Gruppe der Spirochätenerkrankungen gehörig heraus; nicht zu verwechseln ist dieses biliöse Typhoid Griesingers, dessen Ätiologie trotz mehrfacher darauf gerichteter Bemühungen bisher noch unerforscht ist, mit der biliösen Form der Rekurrens. Das im tropischen Zentral- und Südamerika, sowie in Westafrika heimische Gelbfieber hat — trotz vieler klinischer und epidemiologischer Ähnlichkeiten mit der Weilschen Krankheit — ursächlich mit ihr nichts zu tun, da sein Erreger zu den invisiblen Virusarten gehört.

Das klinische Bild der Weilschen Krankheit wird durch die Kombination der drei Kardinalsymptome Icterus Albuminurie und Milzschwellung beherrscht; doch tritt dieser vollentwickelte Symptomenkomplex erst auf der Höhe der Erkrankung etwa vom 5.—7. Tage in Erscheinung; der Beginn der Erkrankung erfolgt plötzlich mit hohem Fieber, schwerem, allgemeinem Krankheitsgefühl und heftigen nervösen und gastrischen Erscheinungen; charakteristisch sind insbesondere die sich schon sehr frühzeitig einstellenden heftigen Muskelschmerzen besonders in den Waden. Mit dem Erscheinen des Icterus geht einerseits Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Leber, andererseits besonders in schweren Fällen Neigung zu Haut- und Nasenblutungen einher. Bei der europäischen Form der Weilschen Krankheit ist der Verlauf meistenteils ein gutartiger und tödlicher Ausgang selten, auch kommen öfters leichte oder atypische Fälle vor, in denen nicht der gesamte geschilderte Symptomenkomplex zur Ausbildung gelangt Häufig kommt es nach dem ersten Abfall des Fiebers und nach einem etwa einwöchentlichem fieberfreien Intervall zu einem zweiten Temperaturanstieg von kurzer Dauer; das Vorkommen dieses Rezidivs bei der Weilschen Krankheit, sowie andererseits das gelegentliche Auftreten biliöser Formen bei der Rekurrens beweist die nahe biologische Verwandtschaft beider Infektionen.

Die pathologische Anatomie der Weilschen Krankheit beim Menschen ist insbesondere von Beitzke erforscht; abgesehen von der allgemeinen ikterischen Verfärbung der Haut und Schleimhäute finden sich ebenda zahlreiche kleine Blutungen, ferner trübe Schwellung der Nieren- und Leberzellen, sowie zahlreiche miliare Entartungsherde in der Muskulatur. Das pathologisch-anatomische Bild beim Menschen stimmt vollständig mit demjenigen beim geimpften Meerschweinchen überein.

Zur experimentellen Übertragung der Weilschen Krankheit auf Versuchstiere eignet sich am besten das Meerschweinchen, weniger gut Kaninchen und Affen, während bei anderen Tieren bisher nur negative Ergebnisse erhalten wurden, abgesehen von gelegentlicher positiver Übertragung auf die Ratte (Uhlenhuth und Fromme); über die Bedeutung der Ratten für die natürliche Übertragung der Weilschen Krankheit vgl. weiter unten. Die wesentlichste Vorbedingung zum Gelingen der Übertragung ist einerseits, wie schon erwähnt, daß das verimpfte Blut des Erkrankten aus den ersten Krankheitstagen stammt, andererseits, daß es in hinreichender Menge verimpft wird; am sichersten geht die intrakardiale, demnächst die intraperitoneale Impfung an, wobei mindestens 0,5, besser mehrere Kubikzentimeter defibrinierten Blutes zu injizieren sind. Weit leichter gelingt die weitere Verimpfung von Tier zu Tier, wobei die Infektion schon mit der kleinen Menge von 0,001 ccm Blut übertragen wird. Die Meerschweinchen erkranken nach einer Inkubationszeit von 4—5 Tagen in höchst charakteristischer Weise mit Gelbfärbung der Skleren und der Haut, Neigung zu Blutungen, Lockerung des Haarkleides, Fieber und Abmagerung; die intrakardiale Infektion beim Meerschweinchen endet ausnahmslos tödlich. Wie sich durch Weiter-

verimpfung auf andere Tiere zeigen läßt, ist das Virus in allen Organen und Körpersäften enthalten, in reichster Menge aber in der Leber, wo es offenbar eine erhebliche Anreicherung erfährt und wo der Erreger auch zum ersten Male direkt mikroskopisch nachgewiesen wurde.

Der Erreger („Sp. icterogenes" Uhlenhuth und Fromme) ist eine Spirochäte von schlankerer Gestalt als die Rekurrensspirochäte; der Nachweis gelingt am besten bei Dunkelfeldbeleuchtung, sowie bei Giemsa- und Levaditifärbung (vgl. Methodik im speziellen Kapitel über Syphilis); mit wässerigen Lösungen der gewöhnlichen Anilinfarbstoffe ist eine Färbung nicht zu erreichen. Häufig werden gerade bei dieser Spirochätenart eigentümliche knotige Verdickungen und kugelförmige Auftreibungen an den Enden beobachtet, auf welche zuerst Hübener und Reiter hingewiesen haben; betreffs der Bedeutung dieser Gebilde, die übrigens kein Artcharakteristikum darstellen, sondern auch bei anderen Spirochäten zur Beobachtung gelangen, vgl. oben S. 951. Sowohl Hübener und Reiter wie die japanischen Forscher konnten auch mit dem durch bakteriendichte Filter filtrierten virushaltigen Material Tiere infizieren, während Uhlenhuth und Fromme hierbei nur negative Ergebnisse hatten.

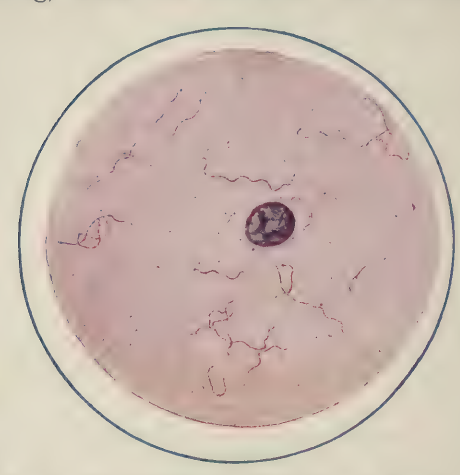


Fig. 8. Spirochäte der Weilschen Krankheit aus der Leber eines experimentell infizierten Meerschweinchens. (Nach Uhlenhuth u. Fromme.) Aus Zeitschr. f. Immunitätsforschung, I. Abt., Orig., Bd. XXV.

Das Verhalten der Spirochäte der Weilschen Krankheit im Menschen deutet darauf hin, daß sie hier nicht so günstige Bedingungen ihrer Existenz findet wie im Meerschweinchen; während in den Organen des infizierten Meerschweinchens der Erreger in großer Menge mikroskopisch nachweisbar ist, stößt dieser direkte Nachweis in menschlichen Organen auf große Schwierigkeiten, selbst bei Anwendung des Levaditischen Verfahrens (Uhlenhuth und Fromme, Beitzke); ein reichlicher Befund in gefärbten Ausstrichpräparaten ist bisher nur einmal von Herxheimer in der Niere erhoben worden. Hiermit stimmt gut überein, daß gelegentlich auch mit dem Harn der Erkrankten die Übertragung auf das Meerschweinchen gelingt, eine besonders für die praktische Epidemiologie wichtige Feststellung. Der direkte Nachweis der Spirochäten im Blute des Erkrankten ist bisher nur den japanischen Forschern gelungen; wie schon der Ausfall der Tierversuche beweist, sind die lebenden Erreger im kreisenden Blute offenbar nur während der ersten Zeit vorhanden und gehen dann rasch zugrunde, wobei die späteren Krankheitserscheinungen beim Menschen wohl hauptsächlich auf toxische Wirkung zurück zu führen sein dürften.

Die künstliche Züchtung der Spirochäte gelang Ungermann in flüssigem Kaninchenserum unter anaëroben Bedingungen (Überschichtung mit Paraffin. liquid.); die japanischen Forscher erhielten auch auf festem Nährboden Reinkulturen nach der von Noguchi für die Züchtung des Syphiliserregers (vgl. das betr. Kapitel) angegebenen Methodik in halberstarrtem Serum unter Luftabschluß. Von besonderer praktischer Bedeutung, speziell für die Epidemiologie (vgl. weiter unten), ist der neuerdings von Uhlenhuth erbrachte Nachweis, daß die Spirochäte der Weilschen Krankheit noch bei weitgehender Verdünnung (1:30) des flüssigen Serums mit gewöhnlichem Leitungswasser gedeiht und im Wasser längere Zeit (bis zu 2 Wochen) ihre Lebensfähigkeit bewahrt.

Die Widerstandsfähigkeit des Erregers gegen Erhitzung ist nur gering; schon nach einer, nur 30 Minuten dauernden Einwirkung einer Temperatur von 50° erweisen sie sich als abgestorben; dagegen erhält sich der Erreger bei Zimmertemperatur in Blut oder Harn mehrere Tage lebend und virulent. Auch gegen Antrocknung und Einwirkung chemischer Desinfizientien besteht im allgemeinen nur geringe Widerstandsfähigkeit; Antrocknung bei 37° wirkt in 3 Stunden abtötend, 1%ige Kresolseifen- und 1%ige Karbollösung schon binnen einer halben Stunde, dagegen erwies sich Sublimat selbst in 5‰iger Lösung auch nach 2stündiger Einwirkung als unwirksam.

Das Überstehen der Weilschen Krankheit verleiht Immunität gegenüber erneuter Infektion, wie sich sowohl aus den Beobachtungen beim Menschen als aus den experimentellen Erfahrungen im Tierversuch ergibt; die aktive Immunisierung des Meerschweinchens gelingt durch Impfung mit lebendem Virus auf subkutanem oder intramuskulärem Wege mit nachfolgender leichter Infektion; die Immunisierung ist an das Vorhandensein der Infektion gebunden, wie daraus hervorgeht, daß sie nach Verimpfung von abgetötetem Virus ausbleibt. Die Immunität beruht auf dem Vorhandensein gelöster Immunkörper im Serum, die sich auch im passiven Immunisierungsversuch durch ihre Schutz- und Heilwirkung direkt nachweisen lassen: schon in der Dosis von 0,1 ccm, häufig in noch stärkerer Verdünnung schützt das Blut des Rekonvaleszenten, gleichzeitig mit dem Virus injiziert, Meerschweinchen gegen die Infektion; auch zu Heilzwecken beim Menschen ist Rekonvaleszentenserum schon mit Erfolg angewendet worden. Neuerdings wird nach den Angaben von Uhlenhuth und Fromme ein praktisch verwendbares Heilserum von dem pharmazeut. Institut L. W. Gans in Oberursel hergestellt.

Die Chemotherapie, die sonst bei allen Spirochätenerkrankungen so vortreffliche Resultate zu verzeichnen hat, ist gegenüber der Weilschen Krankheit, sowohl nach den Erfahrungen am erkrankten Menschen wie im Tierversuch bisher machtlos.

Für die Epidemiologie der Erkrankung ist insbesondere die Feststellung bedeutsam, daß der Erreger im Harn enthalten ist und mit diesem auf Versuchstiere verimpft werden kann sowie daß die Übertragung der Infektion auf Meerschweinchen auch auf natürlichem Wege, sei es gelegentlich durch Einführung virulenten Materials per os und per anum oder, was für die Praxis wichtiger, durch Haut und Schleimhäute gelang. Dadurch erklären sich die von Uhlenhuth

und Fromme sowohl beim Menschen wie beim Meerschweinchen beobachteten Laboratoriumsinfektionen nach Kontakt mit infizierten Material. Hiernach ist also mit dem Vorkommen einer direkten oder indirekten Infektion durch die Ausscheidungen des Erkrankten zu rechnen. Die von Uhlenhuth festgestellte Lebens- und Wachstumsfähigkeit der Spirochäte im Wasser (mit nur geringen Beimengungen organischer Nährstoffe) ist besonders geeignet, auf manche bemerkenswerte epidemiologische Tatsachen Licht zu werfen, nämlich auf das Vorherrschen der Erkrankungen in den heißen Sommermonaten und insbesondere auf ihr gehäuftes Auftreten im Anschluß an Baden in Flußwasser. Daneben ist aber vielleicht noch eine andere Möglichkeit zu berücksichtigen, nämlich die Übertragung durch stechende Insekten, für welche neben manchen epidemiologischen Erfahrungen (wiederum hauptsächliches Vorkommen der Weilschen Krankheit in den Sommermonaten) auch noch die Analogie mit dem Gelbfieber und dem Papatacifieber spricht, bei welchen ja auch der Erreger nur in den ersten Tagen im Blute kreist. Hübener und Reiter sind geneigt als Überträger der Weilschen Krankheit unter natürlichen Verhältnissen die Stechfliege Haematopota anzuschuldigen; es gelang ihnen in der Tat mit solchen Stechfliegen, die das Blut eines infizierten Meerschweinchens gesogen hatten, die Erkrankung auf ein gesundes Tier zu übertragen. Es scheint sich hierbei nicht um eine wirkliche Reifung und Anreicherung des Virus im stechenden Insekt, sondern vielmehr um eine rein mechanische Übertragung des in der Scheide des Stechrüssels zurückgebliebenen Blutes zu handeln; dafür würde die Lebensgewohnheit der Haematopata sprechen, häufig den einmal begonnenen Akt des Blutsaugers an einem Menschen zu unterbrechen und kurze Zeit nachher an einem anderen wieder aufzunehmen. Mechanische Übertragung durch Stechfliegen gelang auch Uhlenhuth und Kuhn. Ferner sei hier nochmals daran erinnert, daß auch epidemiologische Erfahrungen für das Vorhandensein eines Zwischenträgers zu sprechen scheinen, wie ja auch Hecker und Otto in ihrer Monographie über die Weilsche Krankheit zu der gleichen Schlußfolgerung betreffs des Übertragungsmodus gelangen. Dagegen spricht allerdings das Vorkommen von Winterepidemien. Sehr bedeutsam sind die neuerlichen Untersuchungen japanischer und französischer Autoren, sowie von Fromme und Uhlenhuth über das Vorkommen der Sp. icterogenes bei Ratten, meist ohne klinische Symptome; es ist sehr möglich, daß die Ratte der primäre Träger der Infektion ist.

Die Prophylaxe der Weilschen Krankheit wird beiden Möglichkeiten der Übertragung, sowohl durch direkten Kontakt von Mensch und Ratte wie durch stechende Insekten Rechnung tragen müssen; in ersterer Beziehung kommt die Desinfektion der Abgänge und die Sorge für einwandfreies Trinkwasser, ähnlich wie bei Typhus, in letzterer Beziehung die insektensichere Isolierung des Erkrankten (unter dem Moskitonetz) in Betracht, wenigstens für die ersten Tage der Erkrankung, solange das Virus im Blut kreist; später genügt eine einfache Absonderung zur Verhütung der Ausstreuung ansteckender Exkrete. Die Hauptsache ist aber die rechtzeitige Erkennung aller, auch der leichtesten Fälle; bei jeder Erkrankung, welche die Möglichkeit des Verdachtes auf infektiösen Ikterus nahe legt, selbst wenn der Symptomenkomplex keineswegs vollständig ausgebildet ist,

muß so früh als möglich die bakteriologische Untersuchung stattfinden: es sind zu diesem Zweck etwa 6—10 ccm Blut aus der Armvene zu entnehmen, mit Glasperlen zu schütteln und sogleich auf mehrere Meerschweinchen auf intrakardialem und intraperitonealem Wege zu übertragen, so daß jedes Tier mindestens 1—2 ccm erhält. Bei bereits in der Entfieberung begriffenen oder abgelaufenen Fällen wäre die Prüfung ihres Serums auf Gehalt an spezifischen viruliziden Antikörpern vorzunehmen, sowie Übertragungsversuche auf Meerschweinchen mit dem Harn anzustellen.

Plaut-Vincentsche Angina.

Plaut und Vincent beschrieben eine eigenartige Mandel- und Rachenerkrankung, bei der es ähnlich wie bei Diphtherie zur Bildung von Pseudomembranen und nach deren Abstoßung zu langsam heilenden Ulzerationen kommt, wobei aber der Prozeß meistens einen viel gutartigeren Verlauf nimmt als bei Diphtherie und sich überdies von letzterer auch dadurch unterscheidet, daß er durch Diphtherieheilserum in keiner Weise beeinflußt wird. Die bakteriologische Untersuchung weist im Ausstrichpräparat, besonders nach der Färbung nach Giemsa, das Vorhandensein von spindelförmigen (fusiformen) Bazillen einerseits und zarten Spirochäten andererseits auf. Das konstante gleichzeitige und massenhafte Vorkommen dieser beiden Arten von Mikroorganismen ist für die Angina Vincenti charakteristisch und erlaubt die sichere Diagnose, wobei man natürlich stets, um die Möglichkeit von Diphtherie auszuschließen, eine Kontrolluntersuchung auf Diphtheriebazillen machen wird. Die spindelförmigen Bazillen sind von langer schlanker Gestalt (bis 10 μ lang) und zeigen beiderseits scharf zugespitzte Enden. Die Färbung ist nicht gleichmäßig, sondern es wechseln helle mit gefärbten Segmenten ab, so daß die Spindeln ein gebändertes Aussehen erhalten: bei Färbung nach Giemsa erscheinen häufig reihenweise angeordnete Chromatinkörner im blauen Plasma. Die Gramsche Färbung fällt negativ aus: im lebenden Präparat ist keine Eigenbewegung wahrzunehmen. Die spindelförmigen Bazillen sind oft leicht gekrümmt, ja bisweilen in doppeltem Sinne, sodaß S-Formen entstehen. Dieses eigentümlich morphologische Verhalten mußte, ebenso wie das regelmäßige gleichzeitige Vorkommen der fusiformen Bazillen und der Spirochäten den Verdacht erwecken, ob nicht beide Kleinwesen grundsätzlich identisch seien und in den Formkreis einer und derselben Art gehören. Diese Möglichkeit muß nach dem Ausfall der Züchtungsversuche von Mühlens verneint werden, da es ihm gelang, sowohl die spindelförmigen Bazillen wie die Spirochäten getrennt voneinander in Reinkulturen zu erhalten, die keinen Übergang der einen Form in die andere erkennen lassen und sich auch durch das Aussehen der Kolonien unterscheiden: die spindelförmigen Bazillen bilden dicke gelblichweiße Knöpfchen, während die Spiro-



Fig. 9. Fusiforme Bazillen und Spirochäten aus dem Tonsillenbelag bei Plant-Vincentscher Angina. Nach Mühlens aus Kolle-Wassermanns Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 2. Aufl., Bd. VII.

chätenkolonien als diffus getrübte Stellen des Nährbodens erscheinen. Die Kulturbedingungen beider Arten sind allerdings dieselben, die Züchtung gelingt nur bei 37° auf serumhaltigem Nährboden und bei Luftabschluß; beide Kulturen verbreiten einen höchst widerlichen Geruch. Sowohl die spindelförmigen Bazillen wie die Spirochäten finden sich aber auch fast in jeder normalen Mundhöhle, besonders im Zahnbelag der Molaren nahe am Zahnfleischsaum. Die ätiologische Rolle der Spirochäten für die Pathogenese der Plaut-Vincentschen Angina wird durch die chemotherapeutische Beeinflußbarkeit des Prozesses mit Salvarsan (Gerber) höchst wahrscheinlich gemacht, während die Frage nach der ursächlichen Bedeutung der spindelförmigen Bazillen noch als offen gelten muß.

Die Plaut-Vincentsche Angina ist nur eine Form der durch Spirochäten gesetzten Epithelinfektionen, eine Gruppe von Erkrankungen, die man nach Gerber zweckmäßig als

Lokale Spirochätosen

zusammenfaßt. Hierher gehören gewisse Formen von Gingivitis, Stomatitis, skorbutische Mundgeschwüre, Noma und insbesondere die Pyorrhoea alveolaris, jene den Zahnärzten schon lange wohlbekannte Erkrankung, die durch Vereiterung zwischen Zahn und Alveole die Zähne zum Lockern bringt und häufig den Verlust zahlreicher (an sich gesunder, von Karies nicht befallener) Zähne verursacht. Nachdem Gerber schon in den Jahren 1911 und 1912 Spirochäten bei dieser Affektion nachgewiesen und deren ätiologische Bedeutung durch gelungene Salvarsantherapie höchst wahrscheinlich gemacht hatte, hat neuerdings Kolle mit Beyer zahlreiche Fälle von Pyorrhoea alveolaris untersucht und in dem aus der Tiefe der Alveolen — mit Vermeidung oberflächlicher bakterieller Verunreinigungen — entnommenen Eiter Spirochäten fast in Reinkultur (darunter vorwiegend eine der Sp. Obermeieri morphologisch ähnliche Art) nachgewiesen: durch intravenöse (in leichteren Fällen auch schon durch lokale) Neosalvarsantherapie ließ sich die sonst so hartnäckige Affektion in kurzer Zeit zur Ausheilung bringen. — Über Heilerfolge mit Salvarsan bei je einem Fall von Skorbut und Noma berichten Gerber und Beck. Es handelt sich in diesen Fällen offenbar um Mundspirochäten, die für gewöhnlich ein harmloses epiphytisches Dasein führen, bei lokaler oder allgemeiner Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit aber in das Gewebe einzudringen und dort pathogene Wirksamkeit zu entfalten vermögen.

Literatur.

Rückfallfieber.

Obermeier, Zentralbl. f. d. medizin. Wissensch. 1873, Nr. 11.
Ders., Berl. klin. Wochenschr. 1873, Nr. 32ff.
Koch, R., Deutsche med. Wochenschr. 1879, Nr. 16, 27 und 30.
Ders., Ibid., 1905, 23. Nov.
Ders., Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 6 u. 7.
Carter, Deutsche med. Wochenschr. 1879.
Mackie, Lancet 1907, Nr. 4396. Brit. med. Journ., 14. Dez. 1907.
Manteufel, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt 1907, Bd. XXVII; 1908, Bd. XXIX.
Fraenkel, C., Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 5.

Uhlenhuth u. Haendel, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt 1907. Bd. XXVI.
Kolle u. Schatiloff, Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 27.

Zusammenfassende Darstellungen mit Literatur:

Eggebrecht, Febris recurrens; in Nothnagel, Spezielle Pathologie und Therapie, Bd. III, 1. Teil. Wien 1902.
Mühlens, Rückfallfieberspirochäten; in Kolle-v. Wassermanns Handbuch der pathog. Mikroorgan., 2. Aufl., Bd. VII. Jena 1913.

Weilsche Krankheit.

Weil, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1886, Bd. XXXIX.
Hecker u. Otto, Veröff. a. d. Geb. d. Militärsanitätswesens, H. 46. Berl. 1911.
Hübener u. Reiter, Deutsche med. Wochenschr. 1915, Nr. 43. Ibid. 1916, Nr. 1. Ibid. 1916, Nr. 5. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskr. 1916, Bd. LXXXI, S. 171ff. Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 4.
Uhlenhuth u. Fromme, Med. Klinik 1915, Nr. 44, 46, 47 u. 50. Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 11. Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Orig., Bd. XXV. Deutsche med. Wochenschr. 1917, Nr. 50; ebenda 1918, Nr. 26.
Reiter, Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 42.
Inada, R., Ido, Y., Hoki, R., Kanecko, R. u. Ito, H.. The etiology mode of infection, and specific therapy of Weils disease (Spirochetosis icterohemorrhagica). The Journ. of exper. med. 1916, Vol. XXIII, Nr. 3.
Uhlenhuth und Kuhn, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. LXXXIV.
Fromme, Med. Klinik 1918, Nr. 27.

Syphilis.

Schaudinn, F. u. Hoffmann, E., Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt 1905, Bd. XXII. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Berl. klin. Wochenschrift 1905.
Hoffmann, E., Die Ätiologie d. Syphilis. Berlin (Springer) 1906.
Ders., Atlas der ätiolog. u. exper. Syphilisforschung. Berlin (Springer) 1908.
Levaditi, Comptes rendus soc. biologie. Tome LX. Paris 1906.
Ders. u. Manouélian, ibid.
Schereschewsky, Deutsche med. Wochenschr. 1909. Berl. klin. Wochenschr. 1910. Deutsche med. Wochenschr. 1911/12. Zentralbl. f. Bakt. 1911, Ref., Bd. L (Beiheft).
Mühlens, Deutsche med. Wochenschr. 1909. Klin. Jahrb. 1910, Bd. XXIII.
Noguchi, Journ. of the American. med. assoc. 1911. Journ. of exper. med. 1911/12. Münch. med. Wochenschr. 1911. Berl. klin. Wochenschr. 1912. Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1912, Bd. XIV.
Metschnikoff u. Roux, Ann. Inst. Pasteur 1903—1905. Deutsche med. Wochenschr. 1903 (Festnummer für R. Koch).
Nicolle, Ch., Ann. Inst. Pasteur 1903.
Finger u. Landsteiner, Sitz.-Ber. Kaiserl. Akad. d. Wiss. Wien. Math.-naturw. Kl. 1905/06.
Neisser, A, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt 1911, Bd. XXXVII.
Bertarelli, Zentralbl. f. Bakt. 1906, Orig. Bd. XLI, 1. Abt., 1907, Bd. XLIII.
Parodi, ibid. 1907, Bd. XLIV.
Uhlenhuth u. Mulzer, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt 1909, Bd. XXXIII. Ibid. 1910, Bd XXXIV. Zentralbl. f. Bakt. 1909, Ref., Bd. XLIV (Beih.). Ibid. 1911, Bd. L (Beih.). Ibid. 1912, Orig. Bd. LXIV, 1. Abt. Berl. klin. Wochenschr. 1911/12. Deutsche med. Wochenschrift 1911.
Klingmüller u. Baermann, Deutsche med. Wochenschr. 1904.
v. Wassermann, A. u. Lange, C., Serodiagnostik der Syphilis (Wassermannsche Reaktion). In Kolle-v. Wassermanns Handb. d. pathog. Mikroorg.; 2. Aufl., Bd VII, S. 951ff.
Uhlenhuth, P., Hoffmann, E. u. Weidanz, O., Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 39.
Ders. u. Weidanz, O., ibid. 1908, S. 862.
Ders. u. Manteufel, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1908, Bd. I, S. 108. Med. Klin. 1908, Nr. 46.
Ders. u. Mulzer, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Nr. 27.

Uhlenhuth, Experimentelle Grundlagen der Chemotherapie der Spirochätenkrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Syphilis. — Gesammelte Abhandlungen. Urban & Schwarzenberg. Berlin 1911.
Ehrlich, P., Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 9—12. Deutsche med. Wochenschrift 1908. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1909, Bd. XIII, Beih. 6.
Ehrlich-Hata, Die experimentelle Therapie d. Spirillosen. Berlin (Springer) 1910.
Neisser, A., Beitr. z. Pathol. u. Therap. d. Syphlis. Berlin (Springer) 1911.
G. Wolff, Inaug.-Diss. Straßburg 1914.
Gennerich, Zeitschr. f. Chemotherapie 1912/13.
Hoffmann, E., Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 44, 1915, Nr. 44; Berliner klin. Wochenschr. 1917, Nr. 27.
Wechselmann, Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 6.

Neueste zusammenfassende Übersichten über Syphilis (mit Literatur):

Sobernheim, G., Syphilisspirochaete (Spirochaeta pallida s. Treponema pallidum Schaudinn) in Kolle-v. Wassermanns Handb. d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. VII, S. 745.
v. Wassermann, A. u. Lange, C., Serodiagnostik d. Syphilis (Wassermannsche Reaktion), ibid. S. 951.
Bruck, C., Immunität bei Syphilis, ibid. S. 1045.
Vgl. auch im obigen Literaturverzeichnis die Arbeiten von A. Neisser, E. Hoffmann, Uhlenhuth und Ehrlich-Hata.

Frambösie.

Castellani, Journ. of Hop. med. 1905 Aug. und 1906 Jan. Brit. med. Journ. 1905, Nr. 2342. Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 4. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1907, Nr. 1, 1908, Nr. 10, 1911, Nr. 1.
Neisser, A., Baermann u. Halberstädter, Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 28.

Zusammenfassende Übersicht (Literatur):

Mühlens, P., Treponema pertenue (Frambösieerreger) in Kolle-v. Wassermanns Handb. d. pathog. Mikroorg., 2. Aufl., Bd. VII, S. 853. Jena (G. Fischer) 1913.

Plaut-Vincentsche Angina.

Plaut, Deutsche med. Wochenschr. 1894, Nr. 49.
Vincent, Ann. Inst. Pasteur 1899, Tome XIII, Nr. 8.
Mühlens, P, Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 20.
Ders. u. Hartmann, M., Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1906, Bd. LV, Nr. 1.

Andere lokale Spirochätosen.

Gerber, München. med. Wochenschr. 1911, Nr. 9; 1913, Nr. 43; Virchows Archiv 1912, Bd. CCVII; Med. Klinik 1917, Nr. 22.
Kolle, Med. Klinik 1917, Nr. 3 und Nr. 22.
Beyer, Ebenda 1917, Nr. 5.
Beck, Ebenda 1918, Nr. 12.

Multiple Sklerose.

Kuhn, Ph. u. Steiner, G., Med. Klinik 1917, Nr. 38.

Pathogene Protozoen.

Von

Professor Dr. **Claus Schilling,**
Berlin.

Mit 80 Figuren im Text.

Malaria.

Aus der Geschichte der Malaria, die bereits den Ärzten des Altertums wohl bekannt war, sind folgende Daten zu erwähnen: 1640 Einführung der Chinarinde nach Europa; 1880 Entdeckung des Malariaparasiten durch Laveran, 1885 Entdeckung des Entwicklungsganges (der Schizogonie) im menschlichen Blute durch Golgi, 1897 Entdeckung der Entwicklung der Tropicagameten in den Anopheles durch Ronald Ross.

Die große Bedeutung der Malaria für die von ihr heimgesuchten Gegenden liegt in ihrem pandemischen Charakter; namentlich die in der Landwirtschaft tätige Bevölkerung ist es, welche der Malaria die meisten Opfer bringt. In Britisch-Indien stirbt jährlich etwa eine Million Menschen an Malaria; wenn man die Mortalität im Verhältnis zur Morbidität mit 1—2 % setzt, so ergibt sich eine Gesamtmorbidität von ca. 50—100 Millionen bei rund 245 Millionen Einwohner. Diese, wenn auch rohen, Zahlen geben doch immerhin einen Begriff von der volkswirtschaftlichen Bedeutung der Krankheit für Indien. In Italien und Griechenland können wegen der Malaria auch heute noch weite Strecken nicht in Kultur genommen werden.

Aber auch für Deutschland ist das Wechselfieber noch keineswegs eine bedeutungslose Rarität geworden. Bis zum Ende des vergangenen Jahrhunderts war das „kalte Fieber" in der norddeutschen Tiefebene eine ziemlich häufige Erkrankung. Besonders genau beobachtet ist die Malariaepidemie von Wilhelmshaven 1858/69, worüber Wenzel in einer noch heute lesenswerten Monographie berichtete. Er stellte bereits fest, daß die Akme der Malariamorbidität (im August 1861 waren 53 % der Arbeiter beim Hafenbau erkrankt!) stets 1—2 Monate nach dem Temperaturmaximum des Jahres fällt, und daß sie ziemlich unabhängig von den Niederschlagsmengen sei — Tatsachen, die sich jetzt aus der Anophelestheorie ungezwungen erklären.

Auch in der Armee spielte die Malaria früher eine nicht unbedeutende Rolle; in den Jahren 1874/79 erkrankten in Preußen 24,7 ‰, 1879/80 21,1 ‰, 1880/81 17,9 ‰, 1881/85 14,2 ‰ der Iststärke an Wechselfieber. Über den Rückgang, bis auf 0,08 ‰ in 1907/08,

der seitdem einsetzte, wird später zu sprechen sein. Am meisten waren heimgesucht das nördliche Schlesien und Posen (V. Armeekorps), die Ostseeküsten von Preußen und Pommern, die Flußniederungen der Weichsel, der Warthe, der Elbe und der Weser; verschwindend wenig dagegen in den Rheinlanden (trotz der Nähe Hollands!), Mittel- und Südwestdeutschland. — Am stärksten hatten die Garnisonen der Festungen zu leiden; bei diesen waren Gräben und künstlich erhaltene Sumpfgebiete, wichtige Bestandteile der Verteidigung, treffliche Brutstätten für Anophelen, welche die Häufigkeit der Wechselfieberfälle erklären.

Aber auch noch aus den letzten Jahren liegen Berichte von Zivilärzten über autochthon entstandene Malariafälle und größere oder kleinere Epidemien vor aus Wilhelmshaven, Emden (Mühlens), dem nördlichen Jeverlande (Weydemann), dem nordwestlichen Deutschland (Köppen 1907), Leipzig (Trautmann 1908), Mainz (Hatzfeld 1911), Peine bei Hannover (Freudenthal 1907), Pleß (Malisch 1914).

Alle diese Autoren betonen, daß nach ihrer Überzeugung die Malaria in den Gebieten ihrer Studien viel häufiger sei, als es ihnen in exakter Weise (Blutuntersuchung, klinische Beobachtung) festzustellen gelungen sei; hauptsächlich deshalb, weil die Kranken wegen eines einfachen „kalten Fiebers" nicht zum Arzt kommen, bzw. die kranken Kinder bringen, sondern diese mit Hausmitteln selbst behandeln oder vom Schäfer behandeln lassen, oder weil sie auch ohne Arzt Chinin anwenden.

Eine ganz besondere Wichtigkeit aber hat die Malaria während des gegenwärtigen Weltkrieges gewonnen, denn zahlreiche Truppenteile sind in notorischen Malariagegenden verwendet worden. Als mit Malaria nahezu in ganzer Ausdehnung verseucht darf die Front gegen Rußland betrachtet werden, ebenso die mazedonische Front; ferner kehrt aus Kleinasien ein sehr großer Teil der Soldaten mit Malaria zurück. An der Westfront sollen angeblich einige Herde vorhanden sein. Diese Truppen haben dort entweder monatelang dieselben Stellungen innegehabt oder sind schon nach kurzem Aufenthalt wieder nach anderen Kriegsschauplätzen verschoben oder in die Heimat übergeführt worden. Nach Beendigung des Krieges wird Deutschland von vielen tausenden von Männern, die entweder mit Malaria infiziert oder bereits daran erkrankt sind, überschwemmt werden. Eine Anzahl von ihnen wird in dem Teil Deutschlands, in dem die übertragende Stechmücke (Anopheles) nicht vorkommt, sich niederlassen; ein Teil von ihnen aber wird in Gebiete zurückkehren, in denen Anopheles vorhanden sind. Somit besteht hier auch die Möglichkeit der Entstehung neuer Malariaherde. Es werden also viele deutsche Ärzte Gelegenheit haben, Malariakranke zu sehen.

Technik: Da die Technik der Untersuchung der Protozoen von der der Bakterien wesentlich verschieden ist, seien hier einige Bemerkungen darüber eingeschaltet. Für die Feststellung, ob ein Individuum mit Malaria, Trypanosomen oder anderen Protozoen infiziert sei, genügt neben der Untersuchung im frischen Präparat*), die aber

*) Ein kleiner Tropfen Blut, nicht größer als ein Stecknadelkopf, mit dem Deckglas abgenommen, das man sofort auf einen Objektträger fallen läßt.

gerade bei Malaria viel Übung erfordert, im allgemeinen die Untersuchung sogenannter dicker Blutstropfen nach Ross-Ruge: 4—5 große Tropfen Blutes werden auf einen vorher sorgfältig mit Alkohol gereinigten Objektträger gebracht und rasch, ehe sie gerinnen, auf die Fläche eines Markstückes ausgebreitet; dann läßt man vollständig trocknen, gibt eine wässerige Farbmischung nach Romanowsky (s. u.) auf, die man zweckmäßig nach sehr vorsichtigem (die Blutschicht ist ja nicht fixiert)! Abspülen mit leicht alkalischem Brunnenwasser erneuert. Färbedauer ca. 20 Minuten. Vorsichtig abspülen, lufttrocknen lassen. Durch die wässerige Lösung ist das Hämaglobin aus dem Blutkörperchen ausgezogen worden, so daß diese jetzt die Farbe nur ganz schwach annehmen, wogegen sich alle Kerne (der weißen Blutkörperchen, die Blutplättchen usw.) intensiv färben. Der Kern der Malariaparasiten nimmt einen sehr charakteristischen scharlachroten Farbton an, das Protoplasma der Protozoen ist ganz lichtblau, oder wenn stark pigmentiert, leicht schiefergrau gefärbt (Fig. 1, Nr. 4). Das Nebeneinander dieser beiden Farbtöne ist mit nichts anderem zu verwechseln.

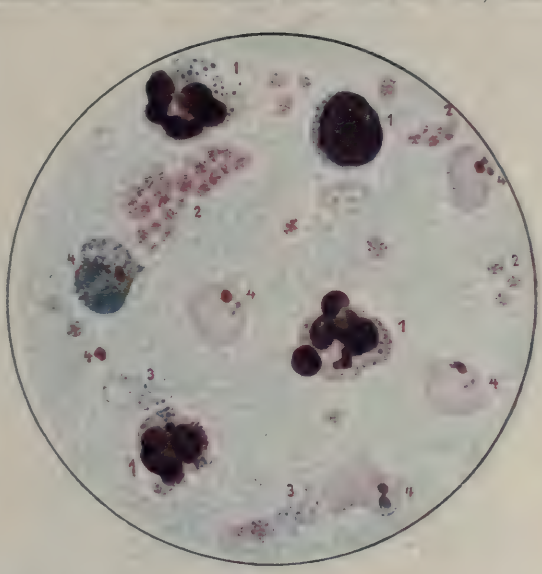


Fig. 1. Dickes Tropfenpräparat. *1* Leukocyten. *2* Blutplättchen. *3* Basophile Körnung. *4* Malariaparasiten.

Zur Untersuchung feinerer Details ist die Herstellung von Trockenausstrichen angezeigt: Ein Blutstropfen, nicht größer als ein Stecknadelkopf, wird mit der schmalen Kante eines Objektträgers A aufgenommen und dieser sofort auf die Fläche eines zweiten Objektträgers B so schräg aufgesetzt, daß das Blut sich in dem Winkel zwischen den beiden Gläsern ausdehnt; dann schiebt man A nach links hin über B weg und zieht so das Blut nach, das sich in dünner Schicht ausbreitet. Schnell trocknen, fixieren in absolutem Alkohol, oder Alkohol + Äther āā, trocknen, färben.

Die Romanowsky-Färbung beruht darauf, daß gewisse Methylenblausorten des Handels, z. B. Methylenblau medicinale Höchst, in alkalischer wässeriger Lösung einen Farbstoff (Methylenazur) enthalten, der gewisse Kernbestandteile („Chromatin") intensiv rot färbt, während die blaue (basische) Komponente des Methylenblaus das Protoplasma blau tingiert. Durch Zufügung geeigneter Eosinlösungen (z. B. Eosin B, A extra Höchst) kann durch die blaßrosa Färbung der roten Blutkörperchen ein noch kontrastreicheres Bild erzielt werden. Zahlreiche Modifikationen existieren. Am meisten wird die „Giemsasche Farblösung zur Romanowsky-Färbung"

(Grübler-Leipzig) verwendet; sie enthält das Azur in Glyzerin-Methylalkohol gelöst. Anwendung: ein Tropfen der Lösung wird in 1 ccm ganz schwach alkalischen (destilliertes Wasser ist häufig sauer!) Wassers gelöst und sofort auf die (fixierte!) Blutschicht gegossen. Färbedauer 20 Minuten. Abspülen, trocknen. Immersionsöl auf die Blutschicht, ohne Deckglas untersuchen. — Verfasser hat nach eingehender Prüfung sehr vieler Modifikationen wieder auf die alte Mischungsmethode zurückgegriffen. Ein kleiner Apparat (Lautenschläger-Berlin) dient dazu, die Lösungen in absolut gleichen Mengen zu mischen und im Moment der Mischung auf das Präparat zu bringen. Die Farbstoffe bestehen aus: a) Stammlösung: Methylenblau med. Höchst 2,0, Borax 5,0, Aq. dest. alkalis. ad 100,0, hiervon Verdünnung 1:50 mit alkalisiertem Wasser zur Färbung. b) Eosin B, A extra Höchst 0,2:1000 Wasser. Färben 20 Minuten, wiederholen, falls intensive Färbung erwünscht. Wenn mit Blau überfärbt, einige Sekunden in die Eosinlösung tauchen. Auch für die dicken Tropfen brauchbar (zwei- bis dreimal 5 Minuten färben).

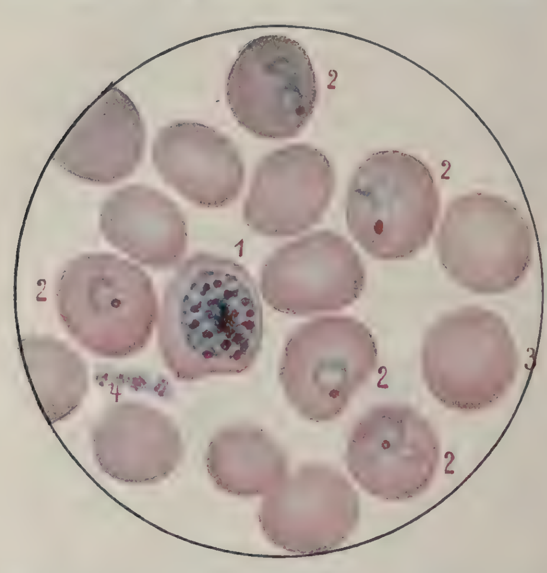


Fig. 2. Plasmodium vivax (Tertianaparasit). *1* Teilungsform. *2* 2—10 Stunden alte Ringe.

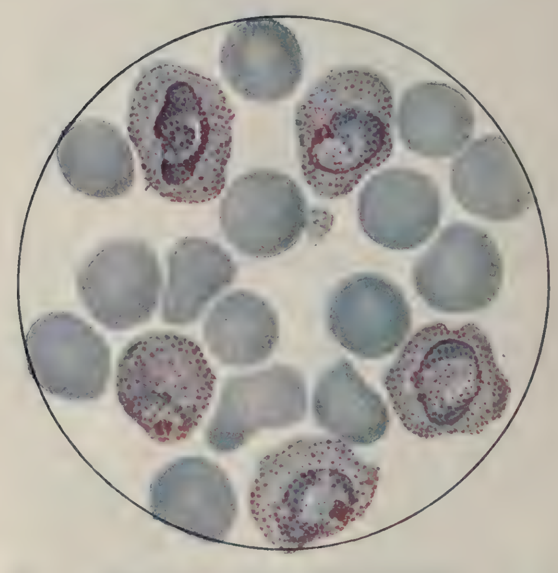


Fig. 3. Plasmodium vivax (Tertianaparasit). Ca. 20 Stunden alt; Schüffnersche Tüpfelung.

Zum Studium feinsten Details, z. B. an den Kernen der Protozoen, müssen die Ausstriche feucht fixiert und ebenso weiterbehandelt und dann mit Hämatoxylin (nach Heidenhain-Rosenbusch) oder

der sogenannten „Feucht-Giemsa"-Methode gefärbt werden. Für praktische Zwecke genügen aber die oben angegebenen Methoden.

Morphologie und Entwicklung der Parasiten. Es erscheint zweckmäßig, zuerst die Entwicklung der Malariaplasmodien im allgemeinen zu besprechen, um dann die Unterschiede der einzelnen Arten zu vergleichen.

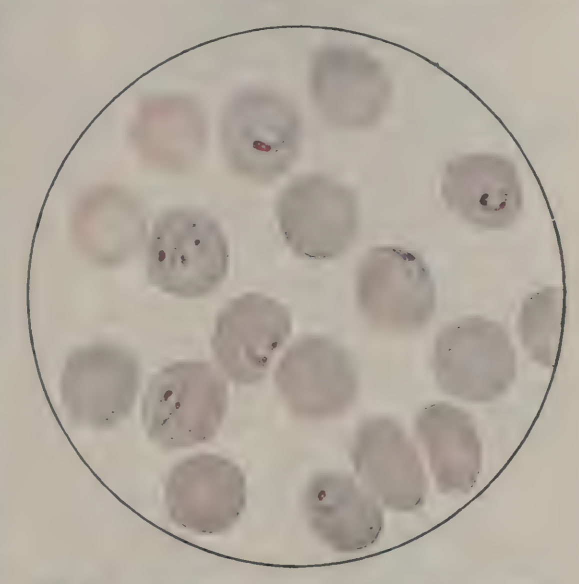


Fig. 4. Plasmodium immaculatum (Tropicaparasit).

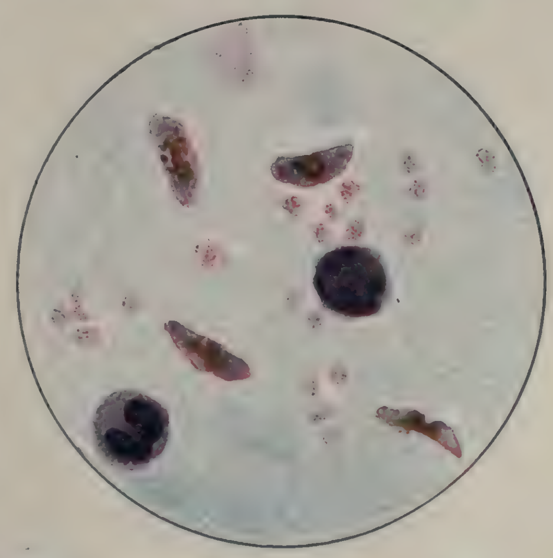


Fig. 5. Gameten des Plasmodium immaculatum („Halbmonde" im dicken Tropfen).

Die Malariaerreger gehören zu den Plasmodiden, die von Doflein als Hämosporidien zu den Sporozoen gerechnet, von Hartmann als die am meisten angepaßten und am stärksten veränderten Glieder der Binucleaten aufgefaßt werden. In dem warmblütigen Wirt (Mensch, Vogel, Affe, Fledermaus) schmarotzen die Plasmodiden in den roten Blutkörperchen, von deren Plasma sie sich ernähren. Ihr Stoffwechsel führt im Parasiten zur Bildung von Pigment. Der Entwicklungsgang teilt sich in drei Perioden (s. Fig. 26) eine ungeschlechtlicher Vermehrung (Schizogonie) im warmblütigen (Zwischen-) Wirt; in die Entwicklung der Geschlechtsformen (Gamogonie) mit anschließender Befruchtung; endlich in eine zweite Schizogonie, die zur Bildung der Sporozoiten führt. Diese Befruchtung und die dritte Periode spielen sich in einem blutsaugenden Insekt (bei der Malaria in der Stechmücke [Anopheles]) ab.

Die jüngsten, im menschlichen Blut zu beobachtenden Formen (Merozoiten) heften sich an die Erythrozyten an und senken sich in diese ein (Fig. 6). In dem flüssigen Plasma des Blutkörperchens bewegen sich die jetzt als „Schizonten“ zu bezeichnenden Gebilde mit sogenannten „amöboiden“ Bewegungen umher (Vorstrecken von Fortsätzen (Lobopodien), Nachfließen des übrigen Protoplasmas) [Fig. 7]. Im frischen Präparat erkennt man den Parasiten als kleine helle Lücke in den gelben Blutscheibchen.

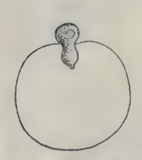


Fig. 6. Ein Schizont dringt in das Blutkörperchen ein.



Fig. 7. Junger Schizont.

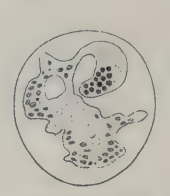


Fig. 8. Schizont von Plasmodium vivax (Tertiana), ca. 24 Stunden nach der Teilung.



Fig 9. Flasmodium vivax, ca. 36 Stunden nach der Teilung (Kern schwarz, Pigment grau).

Im Laufe der folgenden Stunden wächst das Schizont heran, bis er das Blutkörperchen ganz oder bis auf kleine Reste aufgezehrt hat (Fig. 8 u. 9).

Im Parasiten tritt erst in Form feinsten Staubes, später in distinkten Körnchen und Kristallen braunschwarzes Pigment auf, das aber die Eisenreaktion (mit Ferrocyankalium) nicht gibt. In gefärbten Trockenpräparaten erscheinen die Parasiten ringförmig; das färbbare Protoplasma hat sich an der Peripherie um eine zentrale Vakuole angeordnet. Diese periphere Plasmamasse wächst allmählich

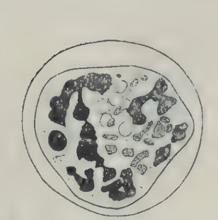


Fig. 10. Plasmodium malariae (Quartanparasit) vor der Teilung.

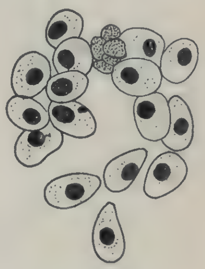


Fig. 11. Zerfall in Merozoiten.



Fig. 12. Männlicher Gamont des Plasmodium vivax.

heran, während die Vakuole abnimmt und in den ausgewachsenen Parasiten gänzlich verschwunden ist.

Hat der Schizont im Laufe von 30 bzw. 60 Stunden sein Wachstum beendet, so pflegt das Pigment sich in einem Teil des Parasiten zu sammeln. Das Protoplasma gruppiert sich nun in der Weise, daß an der Peripherie Einkerbungen entstehen, die immer tiefer einschneiden, bis der Parasit in eine Anzahl von Teilstücken zerfällt, die gewöhnlich um das pigmenthaltige Klümpchen (Restkörper) in „Margueriten“- oder „Maulbeer“-form angeordnet sind. Schon kurz vor der vollen

Reifung des Parasiten hat sich der Kern in zwei, dann in vier, acht und mehr Teile geteilt (Fig. 10). Jeder Teil rückt in eines der Protoplasmaklümpchen hinein; wenn dann das ganze Gebilde in seine Teile zerfällt (Fig. 11), besteht jeder „Merozoit“ aus einer kleinen Menge von Protoplasma und einem Kern. Die Merozoiten werden nun im Blutstrom verteilt, heften sich an rote Blutkörperchen an und der Kreislauf beginnt von vorne. Die Teilungen fallen mit dem Einsetzen der Fiebererscheinungen zusammen.

Nachdem sich eine oder mehrere ungeschlechtliche Entwicklungsperioden abgespielt haben, treten neben den Schizonten (Agamonten) die Geschlechtsformen (Gamonten) [Fig. 12] im Blute auf. Sie unterscheiden sich von den Schizonten dadurch, daß sie langsamer wachsen als jene, daß sie reichlich Pigment bilden und daß bei ihnen die Vakuole dauernd fehlt. Wir müssen männliche und weibliche Gametocyten unterscheiden: das Protoplasma der männlichen (♂) Mikrogametocyten (Fig. 13) enthält weniger färbbare Substanzen, erscheint also in Romanowsky-Präparaten hellblau und ist von lockerem Gefüge, dagegen ist die Kernsubstanz relativ reichlich entwickelt und dicht. Die weiblichen (♀) Makrogametocyten dagegen



Fig. 13. Männlicher Mikrogametocyt von Plasmodium vivax.

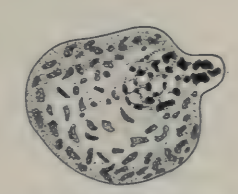


Fig. 14. Weiblicher Makrogametocyt von Plasmodium vivax.

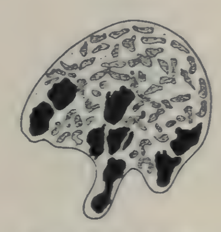


Fig. 15. Mikrogametocyt, Reifung.

besitzen ein sehr dichtes, also dunkelblau gefärbtes Plasma und relativ weniger Kernmaterial (Fig. 14). In beiden Formen ist viel Pigment enthalten.

Wenn die Gametocyten in den Magen einer Stechmücke, und zwar von bestimmten Arten der Gattung Anopheles (s. u.) gelangen, so treten an ihnen Reifungserscheinungen, also die Vorstadien der Befruchtung auf. Die männlichen (♂) Gametocyten ziehen sich etwas zusammen, der Kern teilt sich rasch hintereinander mehrere Male (wahrscheinlich findet hierbei eine Reduktion des Kerns statt) und die Teilstücke rücken an die Peripherie des Parasiten (Fig. 15). Dann schnellen mit einem Male lange, sehr lebhafte bewegliche Fäden aus dem Körper des Plasmodiums hervor („Mikrogameten“) [Fig. 16], die sich von dem Restkörper loslösen und frei im Blutplasma umherschwimmen. Unterdessen hat der Makrogametocyt (♀) einen Teil seines Kernmaterials abgestoßen (Fig. 14) und an einer Stelle einen kleinen Fortsatz gebildet. An diesem klebt ein Mikrogamet fest und wird rasch in das Plasma des weiblichen Parasiten hineingezogen (Fig. 17). Nach einiger Zeit verschmelzen die beiden Kerne, es ist ein Zygot entstanden. Diese Befruchtung spielt sich innerhalb

der ersten 2 Stunden nach der Blutaufnahme ab. Der Zygot ist anfänglich kugelförmig, treibt dann einen dicken Fortsatz hervor, in den allmählich, mit Ausnahme eines Restkörpers, der ganze Zygot übergeht. Das so entstandene „Würmchen" („Ookinet") [Fig. 18] drängt sich mit langsam gleitenden Bewegungen zwischen den Blutresten im Mückenmagen hindurch, bis es an der Wandung des Magens, einem einfachen Zellenbelag, angelangt ist (Fig. 19). Zwischen den Zellen zwängt sich der Ookinet hindurch und rundet sich an der Außenseite der Magenwand ab (Fig. 20). Innerhalb einiger Tage wächst er zu einer Kugel heran, in der sich das Plasma in breiten Streifen gruppiert: aus diesen Streifen entwickelt sich dann eine große Menge feiner spindelförmiger Fädchen (Sporozoiten), von denen jedes einen Kern enthält (Fig. 21, 22 u. 23). Wenn die Oozyste eine gewisse Größe erreicht hat, so platzt sie und entleert ihren Inhalt in die Leibeshöhle des Moskitos. Schon nach wenigen Stunden ist diese wieder frei von Sporozoiten: sie haben sich sämtlich in den Lappen der Speichel-

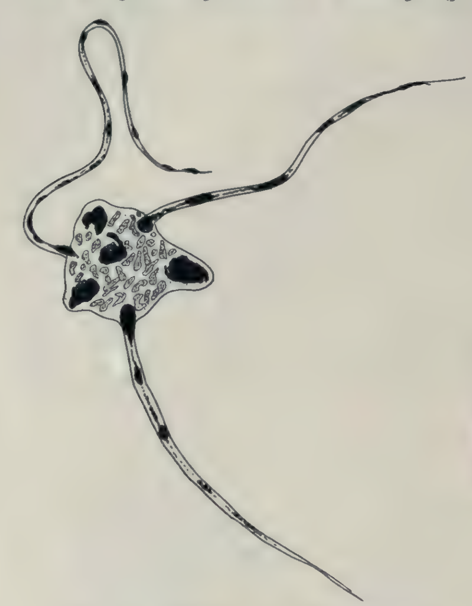


Fig. 16. Bildung der Mikrogameten.

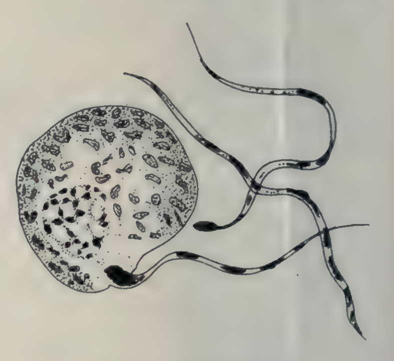


Fig. 17. Befruchtung.



Fig. 18. Ookinet.

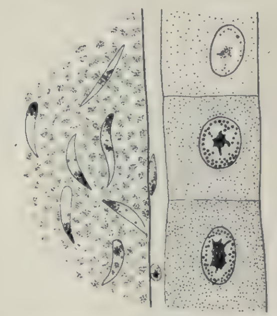


Fig. 19. Ookineten im Inhalt und an der Grenzschicht der Zellen des Mitteldarms von Anopheles.

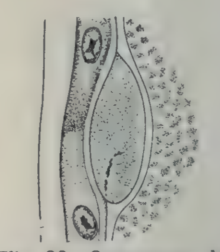


Fig. 20. Oozyste an der Außenwand des Mitteldarms.

drüse des Moskitos angesammelt (Fig. 24). Diese liegt im Halsteil des Anopheles, und mündet durch eine feine Röhre an der Spitze des Stechapparates aus. Wenn jetzt der Anopheles einen Menschen sticht, so

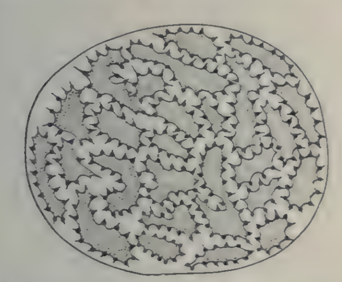


Fig. 21. Oozyste, Sporozoiten in Bildung.

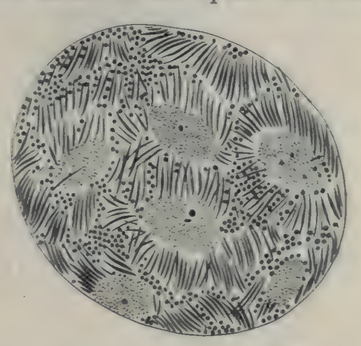


Fig. 22. Reife Oocyten.

spritzt er beim Einbohren seines Rüssels das Sekret der Speicheldrüsen in die Wunde aus und impft damit den Menschen mit den Sporozoiten. Diese sind etwas beweglich, sie heften sich an Blutkörperchen an und dringen in sie hinein (Fig. 25), runden sich ab und wachsen nun genau wie die Merozoiten heran. Der Kreislauf ist vollendet.

Die Zeit, innerhalb welcher dieser Teil des Zeugungskreises durchlaufen wird, hängt von der Parasitenart und der Außentemperatur ab: bei 25° sind die Speicheldrüsen vom 14. Tage ab mit Tertianasporozoiten infiziert;



Fig. 24. Schnitt durch eine Speicheldrüse eines Anopheles; im Inneren die Sporozoiten.

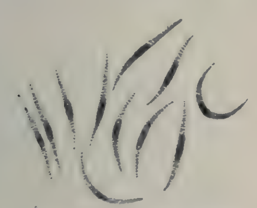


Fig. 23. Sporozoiten.

bei 20° dauert es 20 Tage, bis die Bildung der Sichelkeime in der Oozyste vollendet ist, bei 17—15° sogar 53 Tage. Zu Beginn der Entwicklung muß eine Temperatur von 20° C vorhanden sein, sonst setzt überhaupt keine Entwicklung ein: später kann sie bis auf 8° sinken, ohne daß die Entwicklung auf mehr als auf kurze Zeit stille steht.

Die Makrogametocyten (♀) haben noch eine weitere Bedeutung: Unter gewissen, noch nicht näher bekannten Umständen tritt bei den Makrogametocyten eine Ausstoßung von Kernmaterial

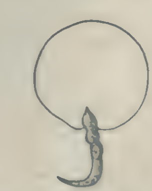


Fig. 25. Sporozoit, in einen Erythrocyten eindringend.

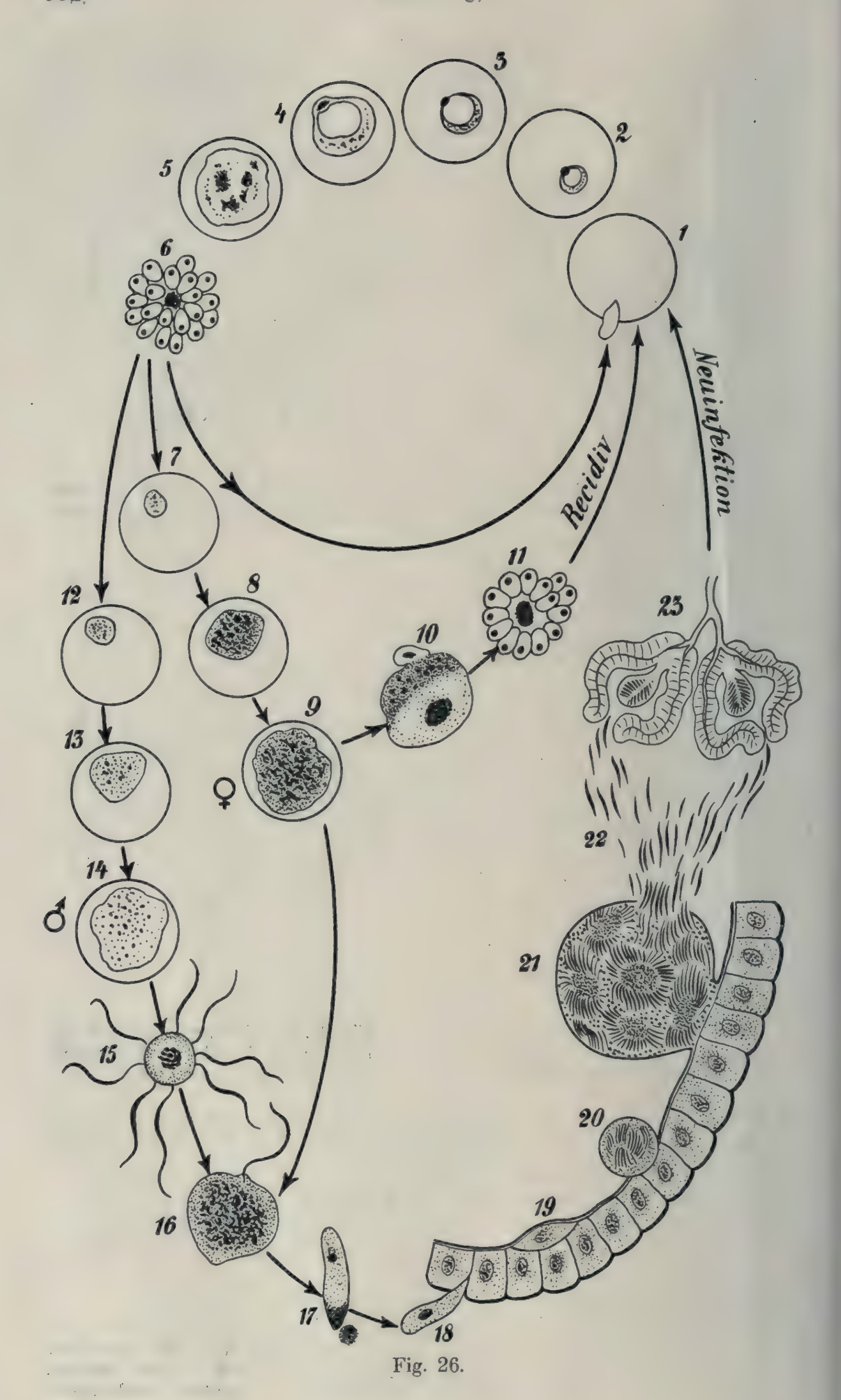

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
♀
♂
Recidiv
Neuinfektion

Fig. 26.

ein, und auf diese folgt dann eine Teilung nach demselben Typus, wie bei einer Schizogonie (Fig. 9, 10, 11 u. 26); es entstehen wieder kleine Merozoiten, welche sich an die roten Blutkörperchen anheften, der Zyklus beginnt von neuem: es tritt ein Rezidiv ein. Diese Teilungen gehen offenbar, wenn auch in geringerer Zahl, während der ganzen fieberfreien Perioden vor sich, denn Ross und Thompson

	Tertiana Plasmodium vivax	Quartana Plasmodium malariae	Tropica Plasmodium immaculatum
Jüngste Form	Deutlich gezeichnete Ringe von $^1/_6$—$^1/_5$ Blutkörperchendurchmesser.	In diesem Stadium von Tertiana nicht zu unterscheiden.	Sehr feine, wie mit der Zeichenfeder gezogene Ringe von weniger als $^1/_6$ Blutkörperchengröße.
Nach 24 Stunden	Große, lebhaft bewegliche Formen von sehr wechselnder Gestalt. Pigment reichlich. Vakuole vorhanden.	Ringe von $^1/_3$—$^1/_2$ Blutkörperchendurchmesser. Schmale, sogenannte Bandform, quer über das Blutkörperchen wegziehend.	Ringe von $^1/_3$ Blutkörperchengröße, sehr fein gezeichnet. Pigment nur sehr gering, wie feiner Staub.
Nach 48 Stunden	Große Plasmodien $1^1/_4$ bis $1^1/_2$ Blutkörperchendurchmesser, Vakuole verschwunden, Pigment reichlich.	$^1/_2$—$^2/_3$ Blutkörperchengröße. Ringe und Bänder, letztere mit grobem, scholligem Pigment.	Im peripheren Blut nur Ringe von $^1/_2$—$^3/_4$ Blutkörperchendurchmesser; im Knochenmark und der Milz Scheibenformen von $^1/_2$ bis $^3/_4$ Blutkörperchengröße.
Nach 72 Stunden	—	Etwa so groß wie ein rotes Blutkörperchen, Viel grobes Pigment.	—
Teilung	In 12—25 Teilstücke.	6—15 Teilstücke.	6—25 Stücke.
Verhalten der Blutkörperchen	Aufgebläht, verblaßt, getüpfelt (Schüffnersche Tüpfelung).	Substanz des Blutkörperchens verdichtet, geschrumpft.	Substanz verdichtet, geschrumpft. Bei sehr starker Färbung Fleckung (Maurer).
Ausgewachsene Gameten	Mikrogametocyten: bis zu $1^1/_2$ Blutkörperchengröße, helles Plasma, viel Pigment, reich an Chromatin. Makrogametocyten: bis $1^1/_2$ Blutkörperchengröße, dichtes Plasma, viel Pigment, relativ wenig Chromatin.	Mikrogametocyten: etwa so groß wie ein Erythrocyt, sonst wie bei Tertiana. Makrogametocyten: etwa so groß wie ein rotes Blutkörperchen, sonst wie bei Tertiana. Pigment bei beiden Formen reichlich und grob.	Mikrogametocyten: sogenannte Halbmonde, wurstförmig plump, reichlich Pigment, Plasma hell gefärbt, viel Chromatin. Makrogametocyten: Plasma dicht, dunkel gefärbt, wenig Chromatin; schlanke Wurstform.

Fig. 26. *1* Eindringen eines Merozoiten, bzw. Sporozoiten, in das rote Blutkörperchen. *2—5* Heranwachsen des Schizonten. *6* Teilung. *7, 8* und *9* Entwicklung der Makrogametocyten. *10* und *11* Rückverwandlung der Makrogameten in Merozoiten. *12—15* Entwicklung der Mikrogametocyten und Mikrogameten. *16* Befruchtung. *17* Ookinet. *18* und *19* Durchwandern des Ookineten durch die Wandung des Mitteldarms. *19—21* Reifung der Sporozoiten. *22* Wanderung der Sporozoiten nach den Speicheldrüsen *23*.

haben in dieser Zeit auch bei energisch behandelten Fällen Schizonten im peripheren Blut gefunden.

Von diesem allgemeinen Schema der Entwicklung finden sich nun charakteristische Abweichungen bei den verschiedenen Parasitenarten: Plasmodium vivax (Tertianparasit), Plasmodium malariae (Quartanparasit), Plasmodium immaculatum (Parasit des Tropenfiebers), die auf S. 993 in Form einer Tabelle zusammengefaßt sind (nach Romanowsky-Präparaten).

Diese Unterschiede sind so beträchtlich und konstant, daß sich die Einteilung in drei Arten von selbst ergibt; der Standpunkt, daß es nur eine Art gebe, den Laveran auch heute noch vertritt, und daß ein Parasiten- und Fiebertypus in den anderen übergehen könne, ist nicht aufrecht zu halten.

Die menschlichen Malariaplasmodien lassen sich weder auf Tiere übertragen, noch in Kulturen außerhalb des Körpers züchten. Was

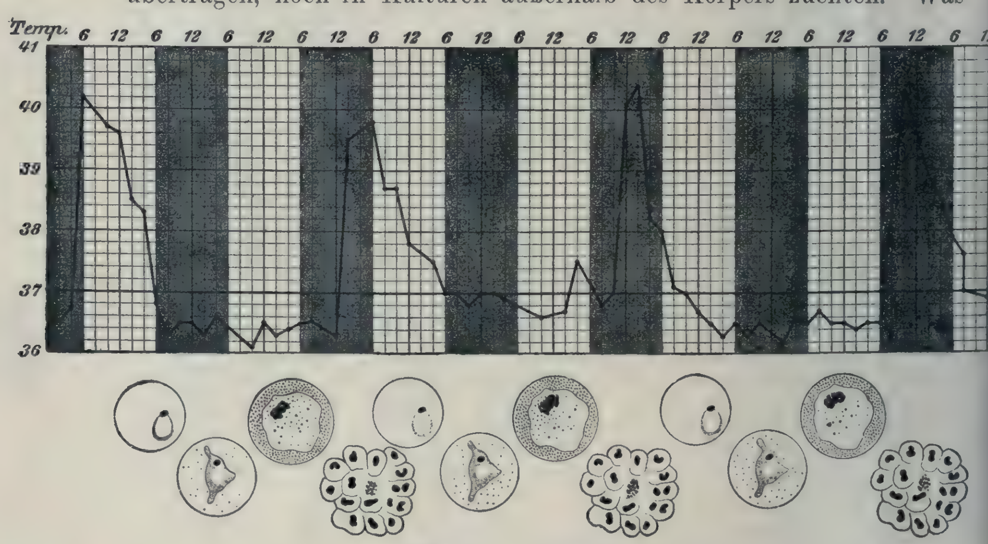


Fig. 27. Tertianakurve.

Baß und Johns in Blut, das mit etwas Dextrose versetzt ist, erzielten, ist wohl nur ein Überleben der Plasmodien, die allmählich heranwachsen und sich auch noch teilen, dann aber absterben; dieses Heranwachsen ist nicht gleichmäßig, so daß auch nach mehreren Tagen noch Teilungen in solchen Blutaufschwemmungen gefunden werden und neue Generationen vortäuschen können.

Klinik: Der unkomplizierte Malariaanfall ist ausgezeichnet durch die große Regelmäßigkeit, mit welcher die Fieberparoxysmen wiederkehren: bei reiner Tertiana- und Tropikainfektion in 48-, bei Quartana in 72stündigen Abständen. Wie wir gesehen haben, ist diese Regelmäßigkeit bedingt durch die scharfe periodische Entwicklung der Parasiten in 48 bzw. 72 Stunden. Der Beginn des Fieberanstiegs fällt mit den Teilungen der Parasiten zusammen (Fig. 27 u. 28). Es scheint, daß durch das Auseinanderfallen der Merozoiten Stoffe in Freiheit gelangen, welche den Wärmehaushalt des Körpers sehr schnell und stark beeinflussen, so daß die Körperwärme um 3—4° C in die Höhe

geht: paroxysmale Toxine. Nach dem infizierenden Stiche eines Anopheles vergehen mehrere Tage bis zum Ausbruch des Fiebers. Wir müssen annehmen, daß auch während dieser Tage sich Schizogonien abspielen, daß aber in der Bildung der Toxine erst ein gewisser Schwellenwert erreicht werden muß, bis Fiebererscheinungen eintreten. Gewöhnlich sind die Prodromalerscheinungen, wie allgemeines Unbehagen, Ziehen in den Gliedern, Frösteln, Husten, nur ganz schwach ausgebildet. Ganz plötzlich setzt dann ein Frost, verschieden schwer, vom leichten Frösteln bis zum heftigsten Frieren und Zittern ein. Nach ¼—1 Stunde aber wird der Kranke sehr heiß, klagt über heftige Kopfschmerzen, große Abgeschlagenheit und Durst. Die Haut ist trocken und heiß, die Zunge belegt, die Konjunktiven injiziert, es können Durchfall, Bewußtseinstrübungen und Delirien eintreten. Die Milz ist vergrößert, spontan und auf Druck schmerzhaft. Nach 6—8 Stunden etwa tritt dann gewöhnlich eine Erleichterung ein, die Haut wird feucht und es bricht Schweiß, manchmal in exzessiver Weise, hervor. Die Temperatur sinkt auf oder unter die Norm. Dann fühlt sich der Kranke wesentlich wohler, alle Symptome verschwinden ebenso schnell, wie sie kamen, es bleibt eine mehr oder weniger große Schwäche zurück.

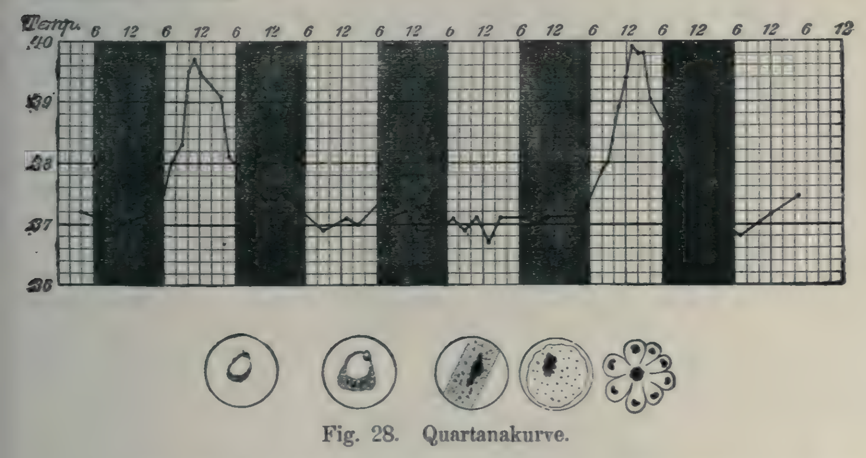


Fig. 28. Quartanakurve.

So ist der Verlauf des Paroxysmus bei Tertiana und Quartana. Bei unkomplizierten Tropikafällen aber ist der Abfall der Temperatur nur vorübergehend (Fig. 29). Schon wenige Stunden, nachdem das Thermometer bis auf 38^5—37^8 gesunken war, tritt neuerdings ein Paroxysmus ein, der sogar höhere Werte als beim ersten Male erreichen kann. Erst 36—40 Stunden nach dem Auftreten der ersten Erscheinungen tritt eine völlige Entfieberung und subjektives Wohlbefinden ein. Es ist nicht klar, wodurch bei einer Tropika diese zweite Fieberbewegung verursacht ist, ob vielleicht von dieser Parasitenart auch zu anderer Zeit als nur während der Teilung fiebererregenden Substanz produziert werden.

Zwei- bzw. dreimal 24 Stunden nach dem ersten Anfall tritt nun ein zweiter Paroxysmus ein, der, wenn er nicht behandelt wird, genau so verläuft, wie der erste, manchmal sogar noch schwerer ist. Schon sehr bald stellen sich Zeichen von fortschreitender Anämie ein.

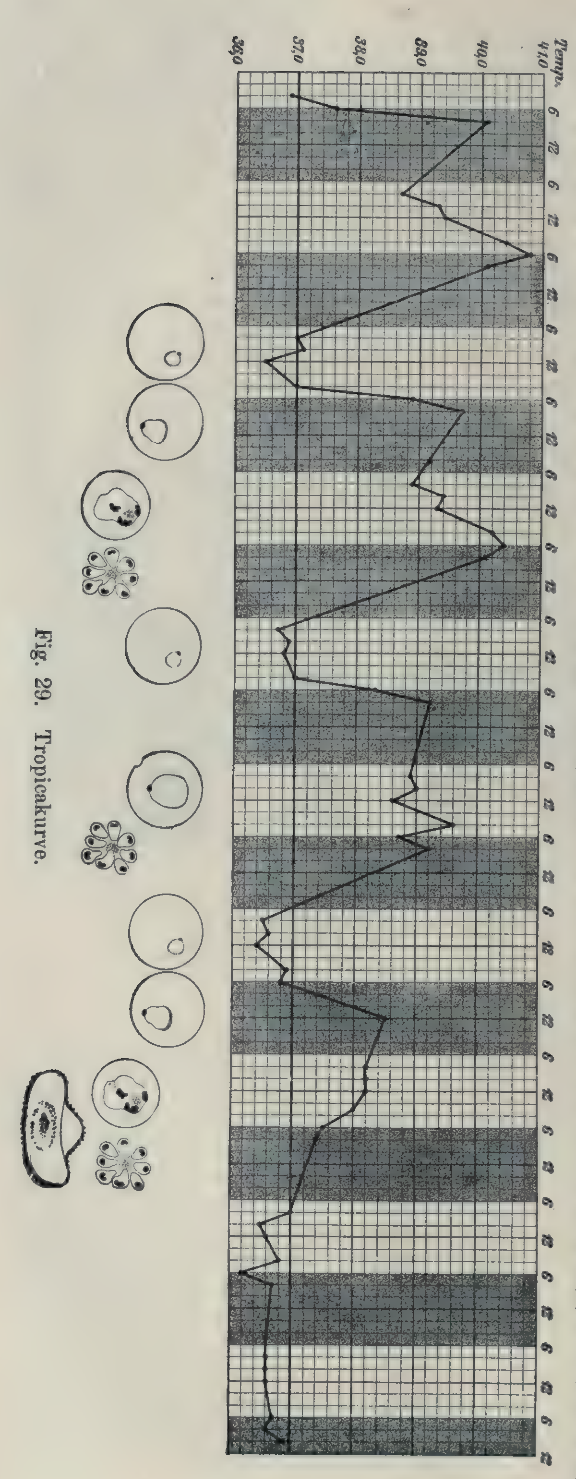


Fig. 29. Tropicakurve.

Tritt keine Behandlung ein, so wiederholen sich die Anfälle, sie treffen jetzt einen bereits geschwächten Organismus, und es kann nun zur Entwicklung schwerer Symptome, Trübungen des Bewußtseins, Delirien, Koma, kommen, welche schließlich unter Hyperpyrexie zum Tode führen können. In günstigeren Fällen nimmt die Intensität der Anfälle allmählich ab, die Kurve verliert ihre Regelmäßigkeit und schließlich heilt nach mehreren Wochen der erste Anfall scheinbar aus, einen schwer entkräfteten Organismus zurücklassend. Solche Fälle kommen natürlich jetzt dem Arzt nur selten zur Beobachtung.

Die Anfälle verlaufen nun keineswegs immer so regelmäßig, wie dies hier bei einem Erstlingsfieber geschildert wurde. Eine häufige Komplikation besteht darin, daß zwei Parasitengenerationen nebeneinander im Blute vorhanden und in ihrer Entwicklung nur 24 Stunden auseinander sind. Dann entsteht eine Kurve, die der einer Tropika sehr ähnlich wird. Bei Quartana können sogar drei verschiedene Generationen vorhanden sein. Wenn die Teilungen, namentlich bei Rückfällen, zeitlich ganz

unregelmäßig werden, so nähert sich die Kurve immer mehr der einen Kontinua und auch die klinischen Symptome steigern sich, indem die fieberfreien Perioden teilweise oder ganz wegfallen. Solche Fälle sind dann gewöhnlich sehr ernst und enden nicht selten mit dem Tode unter Erscheinungen der Herzparalyse.

Gewöhnlich tritt, wenn der erste Anfall spontan ausheilte oder unter Chininbehandlung kupiert, aber nicht gänzlich ausgeheilt wurde, schon nach kurzer Zeit ein Rezidiv auf, das sich ganz ähnlich abspielt, wie der erste Anfall. Gerade diese Neigung zu Rückfällen ist für die Malaria ganz besonders charakteristisch. Bleibt ein solcher Fall unbehandelt, oder wird er nicht genügend behandelt, so verlieren die Anfälle ihre charakteristische Eigenart; die drei Stadien: Frost, Hitze, und Schweiß, lösen sich nicht mehr regelmäßig ab, auch die Fieberkurve wird ganz unregelmäßig, es schließt sich ein Stadium chronischer Infektion an, das allmählich zur Malariakachexie führt: hochgradige Anämie, derber Milztumor, manchmal von enormer Größe. Schwellung und Induration der Leber, allgemeine Abmagerung und Körperschwäche, Herabsetzung der Widerstandskraft des Organismus, so daß sekundäre Infektionen einen geeigneten Boden vorfinden und schließlich den Tod herbeiführen können. —

Ein Krankheitsbild, das mit der Malaria aufs engste verknüpft ist, ist die Hämoglobinurie im Anschluß an Chiningebrauch, der ja meistens durch vorhandene Malariainfektion bedingt ist. Robert Koch hat diese Form der Hämoglobinurie scharf abgegrenzt und gezeigt, daß sie verursacht wird durch ein Zusammenwirken des Alkaloids und der Malariainfektion. Aber es müssen doch noch mehrere Momente mithinzukommen, die wir allerdings noch nicht genau kennen, um die Auflösung der roten Blutkörperchen und den Übertritt von Blutfarbstoff in den Harn zu bewirken. Denn nicht überall, wo Malaria herrscht, kommt auch das Schwarzwasserfieber vor; in Italien z. B. ist es selten. In gewissen Teilen der Tropen dagegen ist diese Komplikation der Malaria besonders häufig. Sie kommt z. B. bei einem und demselben Patienten, der bisher Chinin ohne jeden Schaden vertrug, ganz plötzlich und unerwartet zum Ausbruch; auch kann sich die Disposition für die Blutzersetzung wieder verlieren. Ohne Zweifel spielt dabei die Leber eine bedeutende Rolle; entscheidend ist, ob dieses Organ imstande ist, das im Blutplasma gelöste Hämoglobin schnell in Gallenfarbstoff überzuführen. Daß beim Schwarzwasserfieber eine besondere Art von Parasiten wirksam sei, hat sich bisher nicht erweisen lassen.

Aus der pathologischen Anatomie der Malaria sind folgende Punkte als wichtig hervorzuheben: Das in den Organen abgelegte Pigment gibt diesen eine eigentümlich schiefergraue bis graubraune Farbe. Das Pigment wird in erster Linie in den Blutsinus der Milz, aber auch in allen Kapillaren abgelegt, wo es von den Endothelien aufgenommen wird, die dann beträchtlich anschwellen. Die Folgen sind schwere Störungen des Stoffumsatzes durch die so veränderten Kapillarwände hindurch. Auch rein mechanisch wird die Zirkulation gehemmt, ja die feinsten Gefäße können vollkommen undurchlässig werden. Das Gehirn scheint ganz besonders der Sitz dieser Veränderungen der Kapillaren zu sein. Das Pigment wird in chronischen Fällen allmählich wieder gelöst. In den parenchymatösen Organen finden sich alle

Stadien von der trüben Schwellung (bei akuten Todesfällen) bis zur schweren fettigen Degeneration, ja bis zur amyloiden Umwandlung des Parenchyms. Auch das Bindegewebe vermehrt sich im Laufe der chronischen Malaria und verursacht zuerst Milz- und Leberschwellung, später Atrophie dieser Organe.

Behandlung. Die Salze der Chininbase, des wirksamen Bestandteiles der Chinarinde, sind ein Spezifikum gegen die Malariaparasiten des Menschen. In vitro tötet das Chinin in hohen Verdünnungen Protozoen sehr schnell. Von dem dem menschlichen Organismus einverleibten Chinin werden nur etwa 25 % im Harn und Kot wiedergefunden; ein im Einzelfalle verschieden großer Teil wird im Körper, und zwar besonders in der Leber, zerlegt. Es wirkt auflösend auf alle Schizontenstadien, am meisten aber auf die jüngsten Merozoiten kurz nach der Teilung; nur sehr wenig werden dagegen die Gametocyten angegriffen. Daraus ergibt sich als Regel für die Behandlung, daß wir bestrebt sein müssen, ein Maximum der wirksamen Substanzen dann ins Blut zu bringen, wenn die ersten Teilungen vor sich gehen. Deshalb war es eine alte Regel, das Chinin in Mengen von 1—2 g etwa 4—6 Stunden vor dem zu erwartenden Anfall per os zu geben. Dies ist nicht schwierig bei frischen, schematisch verlaufenden Fällen; bei länger dauernden Fiebern dagegen ist es oft gar nicht möglich, genau den Eintritt der Schizogonie voraus zu bestimmen, namentlich dann, wenn mehrere Generationen von Parasiten im Blut kreisen. Deshalb haben Nocht und Ufer versucht, das Chinin in kleinen Dosen ohne Rücksicht auf das Stadium des Fiebers zu geben und haben damit ebenso gute Erfahrungen, wie mit den einmaligen großen Dosen gemacht. Man wird deshalb, ohne Rücksicht auf den zeitlichen Ablauf des Paroxysmus, zuerst einmal Dosen von 0,2—0,25 g in etwa 2stündlichen Abständen, bis in 24 Stunden 1—3 g aufgenommen sind, geben, und 1—3 g Dosen pro die mehrere Tage hintereinander fortnehmen lassen. Größtes Gewicht ist auf die Nachbehandlung zu legen, die sich auf mindestens 2 Monate erstrecken muß.

So vorzüglich die Wirkung des Chinins bei frischen Fällen ist, so mehren sich doch in letzter Zeit die Berichte über „chininfeste“ Malaria. In gewissen Gebieten (z. B. Brasilien) scheinen Parasitenrassen zu existieren, welche schnell eine gewisse Widerstandskraft gegen das Alkaloid erwerben. Ganz besonders hat sich die Chininfestigkeit im Laufe des Krieges bemerkbar gemacht; hier die verschiedenen Annahmen über die Gründe anzuführen, würde zu weit führen. In solchen Fällen tritt nach Werner u. a. das Salvarsan ein; bei Tertiana und Quartana hat es sich gut bewährt, bei Tropika aber versagt es meist.

Pathogenese und Immunität. Daß der akute Paroxysmus durch Toxine ausgelöst wird, haben wir schon oben ausgeführt, doch ist es noch nicht gelungen, diese paroxysmalen Toxine zu isolieren und ihre Wirkung im Tierversuche oder am Menschen zu demonstrieren. Sie bewirken nun nicht, wie etwa beim Küstenfieber der Rinder (s. S. 1026), sofort nach dem ersten Anfall eine rasch einsetzende Immunität, sondern erst nach Ablauf mehrerer Paroxysmen tritt ein allmähliches Nachlassen der Anfälle ein. Auch pflegt sich schon nach kurzer Zeit ein Rezidiv einzustellen. Wir nehmen mit Ehrlich an, daß im Verlaufe des ersten Anfalles die Parasiten

durch Antikörperbildung seitens des Organismus zum größten Teil zerstört werden, daß aber einige Parasiten übrig bleiben, welche sich den Antikörpern anpassen, welche dagegen „fest“ geworden sind, und diese „serumfesten“ Plasmodien (Makrogametocyten) rufen nun das Rezidiv hervor. Nach Ablauf des ersten Rezidivs wiederholt sich dieser Prozeß der Bildung eines serumfesten Stammes von neuem: Die Plasmodien der Malaria scheinen imstande zu sein, eine fast unbegrenzte Zahl von serumfesten Wuchsformen zu bilden; daher der exquisit chronische Verlauf der Erkrankung. Wohl tritt nach langer Dauer der Infektion und unter dem Einfluß ständig wiederholter Superinfektionen allmählich eine Unempfindlichkeit gegen diese Superinfektionen ein. Dieser Zustand ist z. B. in extremer Ausbildung von Koch in Neu-Guinea beobachtet worden, und auch in anderen tropischen Gegenden stellt er bei den erwachsenen Eingeborenen die Regel dar. Solche Personen sind aber wahrscheinlich alle Parasitenträger, in ihren inneren Organen (Milz, Knochenmark) halten sich die Parasiten dauernd und unter ihrem Einfluß produziert der Körper gerade so viele Antikörper, daß einerseits Neuinfektionen nicht angehen, andererseits die latente Infektion des Körpers sich für gewöhnlich nicht bis zum Ausbruch von Krankheitserscheinungen steigern kann. Es ist ein Gleichgewichtszustand zwischen Wirt und Parasiten eingetreten. Dieses Gleichgewicht ist aber ein labiles: Schädigungen, welche den Wirtsorganismus treffen, stören dieses Gleichgewicht zu dessen Ungunsten, die Parasiten vermehren sich und ein Rezidiv ist die Folge; so sieht man nicht selten bei Negern, welche völlig immun zu sein scheinen, wieder Fieber auftreten. Die Immunität gegen Superinfektionen geht innerhalb relativ kurzer Zeit — einiger Monate — verloren, wenn sie nicht durch ständig wiederholte Einimpfungen des Krankheitserregers aufrecht erhalten wird; Neger, welche mehr als 1 Jahr aus ihrer Heimat entfernt worden waren, erkrankten, als sie nach Westafrika zurückgebracht wurden, neuerdings an Malaria. Für den europäischen Kolonisten ist das schließliche Eintreten einer solchen labilen Immunität unter diesen Bedingungen leider ohne Bedeutung, da ein Weißer wohl kaum je das Stadium der Rezidive übersteht, ohne schwersten Schaden zu erleiden.

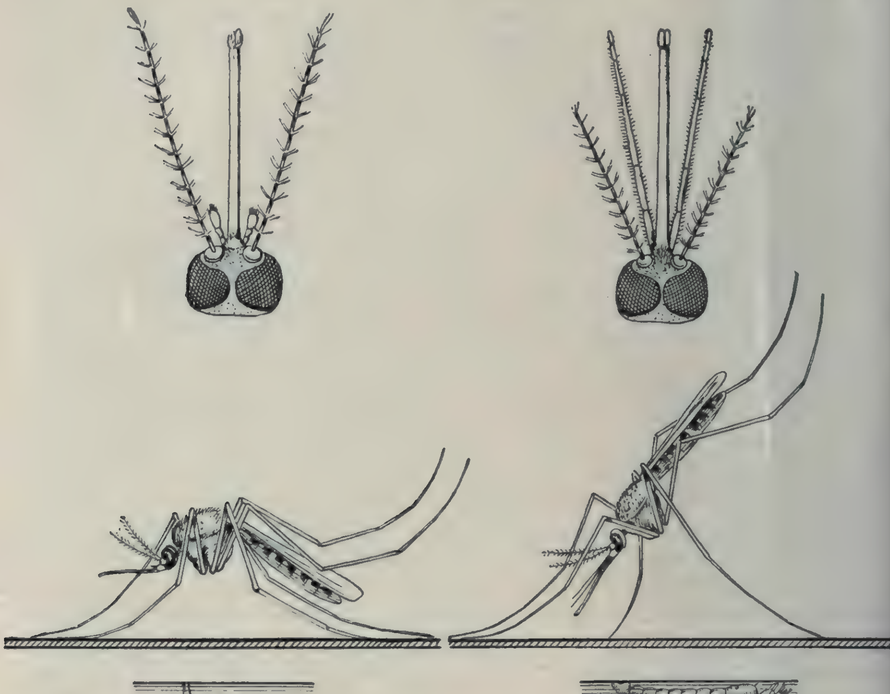
Die Antikörper mit Sicherheit durch uns bisher bekannte Methoden nachzuweisen, ist noch nicht gelungen. Die Versuche von de Blasi, mit Hilfe der Komplementbindungsmethode die Antikörperbildung seitens des Körpers zu verfolgen, bedürfen noch genauester Nachprüfung.

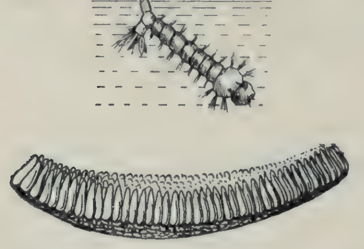
Versuche, gegen Malaria künstlich zu immunisieren, sind bisher nicht gemacht worden.

Epidemiologie. Wie bereits erwähnt, erfolgt die Übertragung der Malaria durch Angehörige der Culicinengattung Anopheles. Die Systematik der Culicinen ist eine sehr komplizierte. Sie baut sich auf der Äderung der Flügel und auf der Gestalt der Schuppen, welche den ganzen Körper bedecken, auf. Für unsere Zwecke genügt es, eine kurze Beschreibung der Lebensgewohnheiten und einfache Anhaltspunkte zur Unterscheidung der wichtigsten Arten zu geben.

Die beiden wichtigsten Gattungen der Culicinen sind Culex und Anopheles. Die Unterschiede sind auf der beifolgenden Tafel gegeben (Fig. 30 u. 31).

Beide Gattungen legen ihre Eier ausschließlich auf Wasseroberflächen, dabei bevorzugt Anopheles natürliche Wasseransammlungen in Gräben, Tümpeln, in den Blattachseln von Pflanzen, in Astlöchern usw., während Culex eine Art Haustier ist, das in Regenwassertonnen, in Pfützen von Abwasser, selbst in Kloaken brütet. Sogar ein beträchtlicher Salzgehalt des Wassers ist für manche Arten nicht schädlich.





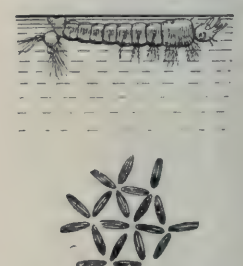


Fig. 30. Culex, weiblich; oben: Kopf; zu beiden Seiten des Stechrüssels die kurzen Palpen; in der Mitte: Imago, parallel zur Unterlage sitzend; unten: Larve, schräg an der Oberfläche des Wassers hängend; zu unterst: Eierschiffchen.

Fig. 31. Anopheles; oben: Kopf einer weiblichen Imago, in der Mitte die Proboscis, beiderseits die langen Taster und die Antennen; in der Mitte: Imago in charakteristischer Stellung; unten: Larve, an der Wasseroberfläche flach schwimmend, zu unterst: Eier.

Die Eier von Anopheles werden einzeln abgelegt und bilden oft zierliche sternförmige Figuren auf der Oberfläche (Fig. 32), während die Culiciden die Eier zu kleinen „Schiffchen" zusammenkleben. Die Anopheleseier sind bootförmig mit Luftkammern an beiden Seiten (Fig. 33). Aus den Eiern schlüpfen je nach der äußeren Temperatur

nach einigen Tagen die kleinen Larven ins Wasser aus. Anopheleslarven schwimmen an der Oberfläche „wie Streichhölzer" (Fig. 34), während Culexlarven mit dem Kopfe nach unten an der Oberfläche hängen. Aus den lebhaft beweglichen Larven entstehen nach einer und mehr Wochen die Puppen (Unterscheidungsmerkmale sehr kompliziert) und aus diesen schlüpft dann das fertige Insekt hervor. Die Anopheles zeichnen sich dadurch aus, daß sie beim Sitzen den Körper in einer geraden Linie halten und gegen die Unterlage wie ein schief eingeschlagener Nagel stehen, während Culex mit gekrümmtem Rücken ungefähr parallel zur Unterlage sitzt. Ferner sind bei allen Anophelesweibchen (nur diese saugen Blut) die Palpen (beiderseits dicht neben dem in der Mitte hervorragenden Rüssel) ebensolang oder länger als dieser, während Culex kurze Palpen besitzt.


Fig. 32. Eier von Anopheles.


Fig. 33. Ei von Anopheles maculipennis.

Anopheles können nur gedeihen, wo sie Wasser zur Ablage ihrer Eier finden. Es ist aber oft sehr schwer, die Brutplätze zu entdecken, z. B. in Schmarotzerpflanzen, welche auf Bäumen wachsen. Am besten als Moskitobrutstätten geeignet sind die tropischen Tiefländer, weil dort bei hoher Außentemperatur reichliche Wasseransammlungen vorhanden zu sein pflegen.

Nicht alle Anopheles-Arten sind imstande, die Malaria zu übertragen. In dem in Ostindien weitverbreiteten Anopheles rossii z. B. kommt die Entwicklung der Plasmodien nur sehr selten zustande


Fig. 34. Anopheleslarve, an der Oberfläche des Wassers schwimmend.

Die wichtigsten Überträger sind:

1. Anopheles maculipennis, Europa;
2. Anopheles (Pyretophorus) costalis, eine in Afrika weitverbreitete Art;
3. Anopheles (Myzomyia) funestus, gleichfalls im Inneren Afrikas häufig;
4. Anopheles (Myzorhynchus) sinensis, und
5. Anopheles (Myzomyia) rossi, in Asien;
6. Anopheles (Cellia) argyrotarsis in Zentral- und Südamerika.

Die endemische Verbreitung der Malaria wird in jedem einzelnen Fall von folgenden Hauptfaktoren abhängen:

1. Von der Zahl der vorhandenen Parasitenträger. An Orten, wo zwar Anopheles-Arten, welche zur Übertragung geeignet sind, aber keine Malariakranken vorhanden sind, wird natürlich auch keine

Malaria vorkommen, wie dies in der Tat auch auf einigen Südseeinseln beobachtet worden ist. Durch Parasitenträger kann jederzeit Malaria eingeschleppt werden, wenn geeignete Mückenarten vorhanden sind. An Orten aber, wo fast alle, oder alle Eingeborenen mit Malaria durchseucht sind, wird jeder neu Ankommende alsbald infiziert werden. Um beurteilen zu können, wie groß die Wahrscheinlichkeit der Malariainfektion z. B. für den Europäer, an einem bestimmten Orte ist, wird man feststellen, wie groß das Prozentverhältnis der infizierten Eingeborenen ist. Am klarsten tritt dieses bei den Kindern im Alter von 1—5 Jahren hervor (die Säuglinge, welche in den Tropen im allgemeinen von der Mutter mit herum getragen werden, sind der Infektion anscheinend etwas weniger ausgesetzt). Panse fand in Tanga (Deutsch-Ostafrika) von den Kindern unter 1 Jahr infiziert 48 %, von 1—3 Jahren 87,6 %, von 4—7 Jahren 65,1 %, von älteren Kindern und halb Erwachsenen 39,4 % und von den Erwachsenen 15,3 %. Die Feststellung dieses „Malariaindex" geschieht am zweckmäßigsten mit Hilfe der Blutuntersuchungen im dicken Tropfen, einer Methode, die sich z. B. in Deutsch-Ostafrika sehr bewährt hat. R. Ross empfiehlt in Fällen, wo man nicht imstande ist, die Blutuntersuchungen im einzelnen so genau durchzuführen, die Feststellung der Milzvergrößerungen, die ja namentlich in der Jugend so gut wie ausschließlich durch Malaria verursacht sind. Die Methode ist sehr einfach: Man stellt sich hinter den zu Untersuchenden, läßt ihn den Oberkörper etwas nach vorn beugen und umgreift mit der linken Hand den linken Rippenbogen in der vorderen Axillarlinie. Um die Fehlergrenzen, welche bei dieser kursorischen Untersuchung berücksichtigt werden müssen, kennen zu lernen, muß man bei einem Teil der auf Milztumor untersuchten auch das Blut mikroskopieren. Doch ist nach den Untersuchungen von Panse der Fehler jedenfalls nur ein sehr geringer: von den Kindern unter 2 Jahren hatten positiven Blutbefund 58 %, Milzvergrößerung 58 %, von den Kindern von 2—5 Jahren 70 bzw. 63 %, von den Kindern von 6—10 Jahren 32 bzw. 31 %, von den Kindern von 11—15 Jahren 16 bzw. 20 %. Beide Methoden haben also ungefähr dieselben Resultate ergeben. Die Feststellung des Malariaindex wird also die Durchseuchung eines bestimmten Ortes und die dadurch bedingte Gefahr für Neueinwandernde anzeigen, und außerdem wichtige Fingerzeige für die Bekämpfung ergeben.

Tiere kommen als Parasitenträger nicht in Betracht; die bei Vögeln und Affen vorkommenden Plasmodien gehören anderen Arten an, und die menschlichen Plasmodien lassen sich nicht auf Tiere übertragen.

2. Es müssen Überträger — Anophelesmücken — vorhanden sein.

Damit diese sich halten und vermehren können, bedarf es einer wenn auch nur einige Wochen andauernden Luftwärme von durchschnittlich 13—15° C. Solche Temperaturen kommen in den Sommermonaten in Europa bis nach Finnland, im allgemeinen bis zum 64.° nördl. Br. und 40.° südl. Br. vor.

Neben der Außentemperatur sind zum Fortkommen der Anophelen auch geeignete Brutplätze notwendig. In unseren Breiten finden sich solche im allgemeinen nur in den Tiefebenen und entlang den Fluß-

läufen. Alle die S. 983 u. 984 genannten deutschen Orte liegen in der wasserreichen Tiefebene oder an großen Flüssen, deren Anschwellen wenigstens zeitweise gute Brutplätze schafft. Je weiter man nach Süden geht, desto günstiger werden die Bedingungen für die Überträger, namentlich deshalb, weil die Unterbrechung ihrer Vermehrung während des Winters immer kürzer wird und südlich vom 30. Breitegrad ganz wegfällt.

Dazu kommt nun noch, daß auch zur Entwicklung der Plasmodien in den Mücken eine gewisse Temperatur notwendig ist. Diese muß sich mehr als 20 Tage (wenn auch mit kürzeren Unterbrechungen während der Nacht) über 20° C halten; unter 15° C setzt eine Umwandlung in Ookineten usw. gar nicht mehr ein. In unseren Breiten ist solche Wärmeperiode nur während der Sommermonate gegeben; in Italien schon im Frühjahr, in den Tropen aber meist das ganze Jahr hindurch.

Immerhin sei hier doch auf die Möglichkeit hingewiesen, daß infizierte Anophelen bei uns in Ställen und Häusern überwintern, wo die Temperatur sehr wohl die erforderliche Höhe erreicht: Neuinfektionen auch während des Winters sind also unter solchen Umständen keineswegs ausgeschlossen.

Alle die erwähnten Momente wirken zusammen, um der Malaria in unserer Klimazone nur einen beschränkten Raum anzuweisen, ihr in den Tropen aber eine fast unbegrenzte Ausdehnung zu gestatten.

Ferner ist von Wichtigkeit die Art der an einem Orte vorhandenen Anopheles. Um die Wahrscheinlichkeit einer Malariainfektion an einem bestimmten Orte zu ermitteln, wird man eine möglichst große Zahl von Anophelen an einem Orte untersuchen auf Zysten an der Magenwandung und auf Sporozoiten in den Speicheldrüsen. Interessant ist es, daß die so gewonnenen Prozentzahlen infizierter Anophelen im Laufe eines Jahres beträchtlichen Schwankungen unterworfen sind, offenbar in Abhängigkeit von der Außentemperatur und der Feuchtigkeit der Luft (Regen- bzw. Trockenzeit).

Endlich wird auch die Zahl der Anophelen von Bedeutung sein: während der kühleren Wintermonate sind die Anophelen z. B. in Italien in Ställen, Häusern und anderen Schlupfwinkeln versteckt und wenig stechlustig, etwa im Mai aber kommen sie wieder zum Vorschein, und deshalb pflegen die ersten Neuinfektionen (an Tertiana und Quartana) im Juni aufzutreten. Auch in den Tropen sind solche Schwankungen in der Zahl der Überträger oft sehr scharf ausgeprägt, z. B. in Deutsch-Südwestafrika. Der Zusammenhang zwischen einer außergewöhnlichen Vermehrung der Anopheles, und einer Häufung der Malariafälle ist von mehreren Beobachtern festgestellt worden.

Hier mögen die Malariaepidemien Erwähnung finden. Im Jahre 1908 ergriff eine schwere Epidemie fast ganz Indien und trieb die Sterblichkeit an Malaria ungefähr aufs doppelte (ca. 2 Millionen) hinauf. Die Ursache dieser Steigerung des endemischen Wechselfiebers ist nicht mit Sicherheit festgestellt worden, doch gibt die Beobachtung von Christophers, daß sich bei der Proteosomainfektion der Vögel eine periodische Vermehrung der Gameten beobachten lasse, einen Hinweis darauf, daß auch bei der menschlichen Malaria solche Unregelmäßigkeiten in der Zahl der Gametenträger vorkommen mögen, die dann zu einer Erhöhung der Zahl der infizierten Anophelen einer-

seits, zu einer Anhäufung großer Massen von Sporozoiten in den Speicheldrüsen andererseits, und damit zu epidemischer Vermehrung der Malariafälle führen können.

3. Es müssen empfängliche Menschen vorhanden sein. In den am schwersten durchseuchten Tropengegenden sind die Erwachsenen zum großen Teile gegen Neu- (besser: Super-)infektionen immun; wären sie es nicht, so müßten sie ja, bei der sehr reichlichen Gelegenheit, von infizierten Anopheles gestochen zu werden, eigentlich dauernd an Wechselfieber leiden. Dort sind es in erster Linie, wie bereits erwähnt, die Kinder, welche, da sie erst den Durchseuchungsprozeß durchmachen, erst ihre aktive Immunität erwerben müssen, auch mit dem Alter abnehmend für Malaria empfänglich sind und so das Virus dauernd erhalten.

Bekämpfung. Der Kampf gegen die Malaria als Volkskrankheit kann auf drei verschiedenen Wegen geführt werden.

1. Wenn es gelingt, das Blut aller mit Wechselfieber Infizierten von Parasiten, speziell von Gameten zu befreien, so werden die Anophelen keine Gelegenheit mehr haben, diese Entwicklungsformen aufzunehmen und in Sporozoiten umzuwandeln. Koch hat nachgewiesen, daß es ausschließlich auf diesem Wege unter besonders günstigen Umständen gelingen kann, die Malaria an irgendeinem Orte (Stephansort in Neu-Guinea, Brioni in Istrien) nahezu auszurotten. Aber nicht überall wird es gelingen, sämtliche Infizierten zu ermitteln und sie so energisch zu behandeln, daß ihr Blut keine Parasiten mehr beherbergt. Daß aber auch unter wenig günstigen Umständen durch Ermittlung der Kranken und zweckmäßige Behandlung mit Chinin eine beträchtliche Reduktion in der Zahl der Infizierten wenigstens zeitweise erwirkt werden kann, geht aus dem Beispiel von Daressalam, das Ollwig gegeben hat, hervor. Hier gelang es bei den Indern, welche den inneren Teil der Stadt bewohnen und regelmäßig behandelt werden konnten, die Zahl der Parasitenträger auf ein Zehntel bis ein Drittel der zuerst gefundenen Prozentzahlen herunterzubringen. Aber dieses Beispiel zeigt auch sehr deutlich die Grenze der Wirksamkeit dieses Verfahrens. Die Methode ist da, wo man die zu Behandelnden (Plantagenarbeiter, Gefangenen usw.) regelmäßig untersuchen und zur Einnahme des Chinins eventuell zwingen kann, empfehlenswert. Ganz besonders kommt sie in dem gegenwärtigen Kriege und nach der Demobilisierung in Betracht; mit aller Energie muß darauf hingearbeitet werden, daß infizierte Soldaten solange in militärärztlicher Behandlung bleiben, bis ihr Blut nach wiederholter Untersuchung im dicken Tropfen als parasitenfrei bezeichnet werden kann.

Die Methoden der Chininprophylaxe, welche von den verschiedenen Autoren empfohlen werden, weichen ziemlich weit voneinander ab. Es seien erwähnt der (modifizierte) Vorschlag von Koch, nämlich jeden 5. und 6. Tag 1 g Chinin, die Ziemannsche Methode (jeden 4. Tag 1 g) und die englische Methode, jeden Tag 0,2—0,25 g zu geben. Bei der Beurteilung des Wertes der Chininprophylaxe ist zu berücksichtigen, daß diese nicht die Infektion verhindert, sondern nur den Ausbruch des Anfalles. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß sich schon aus den ersten Teilungen während der Inkubationszeit Gameten entwickeln, welche dann von dem Chinin nicht mehr wesent-

lich beeinflußt werden. Setzt man z. B. nach der Rückkehr in malariafreie Gegend die Prophylaxe zu früh aus, so kann bei einer Person, die in den Tropen niemals Fieber hatte, noch sehr spät ein typischer Anfall auftreten.

Ausschlaggebend ist es nun erstens, ob die prophylaktisch gegebene Chinindosis genügend energisch wirkt, um sämtliche Schizonten abzutöten, und das hängt in erster Linie von der Resorptionsfähigkeit des Organismus ab; zweitens, ob die Parasiten, welche seit der letzten Chiningabe dem Prophylaktiker durch Anophelesstiche eingeimpft wurden, ganz oder teilweise chininfest sind. Gerade in dieser Beziehung sind sehr exakte Untersuchungen noch dringend erwünscht. Soviel läßt sich aus den Erfahrungen der Kriegsjahre mit Sicherheit entnehmen, daß in den gemäßigten Breiten (russische Front, Vorderasien) eine ungenügende Chininprophylaxe oder -behandlung sehr leicht zur Entwicklung chininresistenter Parasitenstämme führt. Ich empfehle deshalb energische Dosen (2—3 g pro die) in Abständen von 5—6 Tagen und sorgfältige Berücksichtigung der Resorption des Chinins (Technik nach Giemsa und Schaumann).

Welche Resultate man mit einer wissenschaftlich gut begründeten und energisch durchgeführten Malariaprophylaxe zu erzielen vermag, lehrt Italien, wo unter Cellis Leitung der Staat trotz heftiger Widerstände die Sanierung in die Hand nahm.

	Verkauf von Staatschinin, Kilo	Todesfälle an Malaria
1900	—	15 865
1901	—	13 358
1902	2 242	9 908
1903	7 234	8 513
1904	14 071	8 501
1905	18 712	7 838
1906	20 723	4 871
1907	24 351	4 160
1908	23 635	3 463
1909	21 656	3 533
1910	22 795	3 619
1911	20 990	4 418

Andererseits tritt in der Tabelle aber auch die Grenze der Wirksamkeit selbst der intensivsten Maßregeln hervor; ähnliches ist bei den Sanierungsarbeiten am Panamakanal beobachtet worden. Alle derartigen Organisationen erreichen ein gewisses Maß der Leistungsfähigkeit, über das hinaus das Ergebnis nicht mehr im Verhältnis steht zur aufgewendeten Arbeit und zur verursachten Belästigung und damit zu dem Widerstand, den die Betroffenen den Anordnungen aktiv oder passiv entgegensetzen.

Die zweite Methode ist die, den Menschen vor den Stichen der Anopheles mechanisch zu schützen. Schon längst wird in Malariagegenden das Moskitonetz zum Schutz der Schlafenden verwendet. In Italien sind ausgedehnte Versuche mit dem Abdichten ganzer Häuser mit Drahtgaze gemacht worden, und auch in den Tropen findet diese Maßnahme weitgehende Anwendung. Sie bietet die Annehmlichkeit, daß alle Arten von Insekten, also auch die Überträger der Filarien

(Culex) und des Gelbfiebers (Stegomyia), von dem Wohnraum ferngehalten werden; sie bedarf andererseits aber auch der größten Sorgfalt in der Überwachung der Metallgaze (vernickelte oder Aluminiumgaze).

Die dritte Methode endlich besteht darin, die Überträger, die Anophelen, zu vernichten. Die ausgewachsenen Insekten lassen sich durch Räuchern mit Insektenpulver oder mit Schwefel, oder endlich durch Bespritzen mit einer giftigen Brühe (nach Giemsa, Extrakt aus den Blüten von Chrysanthemum plus Kaliseife plus Glyzerin, stark verdünnt, zu beziehen durch J. C. Riedel, Berlin, Gerichtsstraße) töten. In unseren Breiten überwintern die Stechmücken oft in großen Mengen in Ställen, Kellern usw. und können dort ohne besondere Schwierigkeit getötet werden; ähnlich wird man in Eingeborenenhütten verfahren können. — Am energischsten aber kann man der Anophelesbrut zu Leibe gehen; erstlich damit, daß man den befruchteten Weibchen die Gelegenheit entzieht, ihre Eier auf geeignete Wasserflächen abzulegen. Wohl das größte Experiment dieser Art ist beim Bau des Panamakanals, und mit vorzüglichem Resultat, unternommen worden. Aller Busch in der Umgebung der Wohnplätze wurde gerodet, kleine Pfützen aufgefüllt, Felsenlöcher auszementiert, größeren Tümpeln wurde Abfluß verschafft, Gräben nivelliert, so daß das Wasser in Fluß kam. Sumpfige Stellen wurden durch Einlegen von Tonröhren drainagiert — eine in der Anlage zwar kostspielige, aber dauernd wirksame Maßregel. Größere Wasseransammlungen, welche nicht zum Gebrauch für Menschen und Tiere dienten, wurden mit Petroleum oder Saprol übergossen, wodurch die Mückenbrut von der Luft abgeschlossen und erstickt wird (namentlich für Versitzgruben sehr zu empfehlen). Sehr viel wurde von den Amerikanern eine Lösung angewendet, zu deren Bereitung in 100 Teilen kochender roher Karbolsäure (15 %) 6—7 Teile Kolophonium und 1 Teil Soda aufgelöst wird. 1 Teil davon, in 1000 Teile Wasser verteilt, tötet Larven in weniger als 5 Minuten, Puppen in etwas längerer Zeit. Endlich wird man mit Vorteil die natürlichen Feinde der Mückenbrut zur Mitarbeit heranziehen: kleine Fische (Phoxinus, Girardinus, Haplochilus u. a. Karpfenarten), Schwimmkäfer, Rückenschwimmer, Salamander usw. räumen unter den Larven und Puppen energisch auf; Zierteiche u. ä. können durch sie larvenfrei erhalten werden. — Die wichtigste Frage bei allen diesen Maßregeln ist die Beschaffung der nötigen Geldmittel, die nicht zu knapp bemessen sein dürfen: halbe Arbeit ist weniger als völlige Indifferenz, weil sie das Vertrauen auf die Wirksamkeit dessen, was versucht wurde, untergräbt.

Nicht uninteressant sind in diesem Zusammenhange die Zahlen, welche die Malariastatistik unserer Armee liefert:

1874/79	8135	Fälle	=	24,7 ‰	d.	I.	St.
1879/80	6970	,,	=	21,1 ‰	,,	,,	,,
1880/81	5922	,,	=	17,9 ‰	,,	,,	,,
(im Jahresdurchschnitt)							
1881/82—1885/86 . .	5343,4	,,	=	14,2 ‰	,,	,,	,,
1886/87—1890/91 . .	1670,1	,,	=	4,0 ‰	,,	,,	,,
1881/92—1895/96 . .	528,2	,,	=	1,1 ‰	,,	,,	,,
1896/97—1900/01 . .	191,1	,,	=	0,37 ‰	,,	,,	,,
1901/02—1805/06 . .	87,6	,,	=	0,17 ‰	,,	,,	,,
1906/07	45	,,	=	0,08 ‰	,,	,,	,,
1907/08	36	,,	=	0,06 ‰	,,	,,	,,

Unter den Fällen der letzten Jahre sind bereits viele, die sich im Ausland, speziell in den Kolonien infiziert hatten. Der Abfall ist in erster Linie auf die Sanierungsmaßnahmen in der Umgebung der Garnisonen, z. B. auf die Drainagierung der Sümpfe und Auffüllung der Gräben bei den kleineren Festungen, auf die energische und planmäßige Chininbehandlung der einzelnen Fälle und auch auf die Verbesserung der Kasernen zurückzuführen. Leider fehlt eine genaue Statistik der Zivilbevölkerung; ein Vergleich beider würde uns noch genauer in die Gründe für eine so rapide Abnahme der Krankheit hineinblicken lassen.

Der Streit, welche von den angegebenen Methoden die beste sei, ist jetzt erfreulicherweise zurückgetreten gegenüber der Erkenntnis, daß alle Methoden herangezogen werden müssen, daß aber nach lokalen Verhältnissen auf dieses oder jenes Verfahren das Hauptgewicht zu legen sei.

Coccidiosen.

Für den Menschen sind die Coccidien als Krankheitserreger von untergeordneter Bedeutung; es sind nur wenige gut beobachtete Fälle — Infektionen mit der bei Kaninchen häufigen Eimeria stiedae (Coccidium cuniculi) — bekannt; doch ist es nicht ausgeschlossen, daß eine Coccidieninfektion beim Menschen häufiger vorkommt, aber gutartig verläuft und deshalb übersehen wird. Für Züchtereien von Kaninchen und Geflügel aber wird die Coccidiose mitunter zu einer schweren Crux; auch unter den Rindern kann sie zu gefährlichen und wirtschaftlich sehr nachteiligen Epizootien Anlaß geben.

Die Coccidien stehen in systematischer Hinsicht den Malariaparasiten sehr nahe; ihre Entwicklung verläuft in zwei getrennten Kreisen, der ungeschlechtlichen Agamogonie (Schizogonie) und der geschlechtlichen Gamogonie (Sporogonie).

Beginnen wir mit derjenigen Form, welche von einem kranken Kaninchen ausgeschieden wird, der Oozyste, einem ovalen oder nahezu kugeligen Gebilde von 22—50 μ Längsdurchmesser, eingeschlossen in eine doppelt konturierte, sehr widerstandsfähige Membran (Fig. 42a). Diese ist ganz erfüllt von dicht gekörntem Protoplasma, in dessen Zentrum eine helle Lücke, der Kern, zu erkennen ist. An dem einen Pole ist die Membran etwas abgeflacht und verdünnt (Mikropyle). Mit dem Kote trocknen die Zysten an der Streu an, nun zieht sich das Plasma kugelig zusammen, teilt sich unter Abschnürung von einem Restkörper in vier Kugeln (Fig. 35*b* u. *c*), diese strecken sich zu Ellipsoiden, bilden eine zweite Hülle mit Mikropyle aus, in dieser „Sporozyste" entstehen dann je zwei „Sporozoiten", keulenförmige Körperchen einem Restkörper angelagert (Fig. 35*d*). In diesem Stadium können die Zysten lange der Austrocknung Widerstand leisten, durch sie erfolgt dann auch die Infektion eines neuen Wirtes. Die Zysten passieren den Magen, im Duodenum aber kriechen die Sporozoiten aus den beiden Hüllen heraus (Fig. 35*e*) und bohren sich in die Epithelzellen der Schleimhaut ein. Die jungen Schizonten wachsen allmählich heran, ihr Kern teilt sich wiederholt, innerhalb der feinen Zellmembran bilden sich dann, wie die Schnitze einer Orange angeordnet, die Merozoiten aus. Das ganze Gebilde fällt dann ins Darmlumen und die frei-

gewordenen Merozoiten infizieren neue Epithelzellen. Wenn diese Schizogonie sich einige Male wiederholt hat, so entstehen Merozoiten, welche durch den Besitz einer kleinen Geißel ausgezeichnet sind (Reich), die sie aber kurz vor dem Eindringen in eine neue Wirtszelle wieder abwerfen. Aus ihnen gehen nun die Geschlechtsformen, die Gamonten, hervor. Die männlichen Mikrogametocyten zeichnen sich durch ein helles Protoplasma und relativen Reichtum an Kernmaterial, die weiblichen Makrogametocyten durch dichtes, dunkler gefärbtes Plasma und durch schwache Entwicklung des Kernchromatins aus. Der Mikrogametocyt zerfällt in Mikrogameten, welche die Makrogameten be-

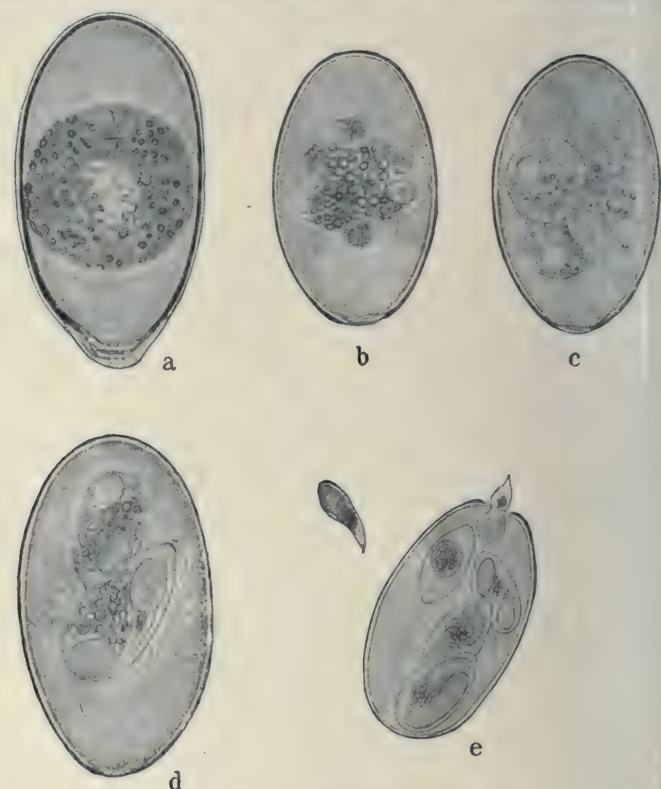


Fig. 35. Eimeriae stiedae, Coccidium des Kaninchens, Oocysten. Nach Hartmann.

fruchten, diese scheiden eine Zystenmembran aus, sie werden zur Oocyste, von welcher wir ausgegangen sind.

Die Coccidiose der Kaninchen dürfte wohl kaum in einer Züchterei fehlen. Meist ist die Infektion ohne weitere Folgen, das Coccidium ein relativ harmloser Parasit. Unter gewissen, nicht näher bekannten Umständen (Feuchtigkeit, hohe Temperatur?) nimmt aber die Krankheit einen epizootischen Charakter an und namentlich die jungen Tiere leiden schwer, viele gehen zugrunde. Die pathogene Wirkung der Coccidien beruht auf der Besetzung und Zerstörung zahlreicher Epithelzellen des Darmes durch die Parasiten und auf den Schädigungen, die der Stoffwechsel dadurch erleidet. Aber die Merozoiten, welche in das Darmlumen fallen, scheinen auf die Schleimhaut

auch eine Art Giftwirkung auszuüben. Denn namentlich bei den jungen Tieren beobachtet man heftige Diarrhöen, der Kot ist mit Schleim, zum Teil mit Blut gemischt, die Tiere magern rapide ab und gehen an Erschöpfung zugrunde. Die Erscheinungen bei der Sektion entsprechen denen einer schweren katarrhalischen Enteritis, speziell des Kolon mit diffuser Zerstörung des Epithels, ohne Geschwürsbildung.

Die Infektion der Leber von den Gallengängen aus ist bei Kaninchen häufig, beim Menschen sind einige Fälle beobachtet. Die Gallengänge sind erweitert, zum Teil bilden sie zystenartige Hohlräume, die Schleimhaut ist zum Teil zerstört, zum Teil reaktiv gewuchert, so daß sie septenartige Vorsprünge ins Lumen der Hohlräume hinein bildet. Diese sind erfüllt von einem breiigen Detritus, der massenhaft Oozysten zu enthalten pflegt. Um den Herd herum hat sich das Bindegewebe reaktiv vermehrt und den Herd abgekapselt, so daß dieser einem Fremdkörper gleich unschädlich gemacht ist. In ihm liegen, in einem weißen, krümeligen Brei eingebettet, die Oozysten, teils wohl erhalten, teils in allen Stadien der Degeneration.

Die Diagnose wird durch den Nachweis der Oozysten in den Fäzes und im Schleim der diarrhöischen Entleerungen gestellt. Läßt man auf angetrocknetes Material Lugolsche Jodjodkaliumlösung wirken, so färben sich die Zysten dunkelbraun und fallen dadurch leicht auf.

Beim Menschen sind Coccidien — und zwar Eimeria stiedae — teils als Nebenbefunde, teils als Todesursache (Peritonitis) in Form von Knötchen in der Leber gefunden worden; auch Darmcoccidiose ist beobachtet. Die Infektion hatte wahrscheinlich ganz in derselben Weise wie beim Kaninchen, durch Oozysten vom Munde aus, durch die mit Kaninchenkot beschmutzten Hände oder ungekochte Nahrungsmittel (Gemüse) stattgefunden.

In Kaninchenzüchtereien kann die Coccidiosis durch Reinlichkeit und durch Verbrennen der gebrauchten Streu auf einem ungefährlichen Niveau gehalten werden. Im Falle einer Epizootie wird man die bereits erkrankten, abmagernden Tiere töten, die Ställe energisch desinfizieren und die Streu verbrennen. Den Züchtern muß persönliche Reinlichkeit und Desinfektion der Hände empfohlen werden.

In Rinderherden sind in verschiedenen Ländern, namentlich auf den hoch gelegenen Weiden der Schweiz, plötzlich auftretende Epizootien beobachtet worden, die auf Infektionen mit Eimeria bovis (? = stiedae) zurückgeführt werden müssen. Die Oozysten dieser Art sind fast stets rund (Zschokke), 10—22 μ im Durchmesser, also viel kleiner als die ovalen Zysten des Kaninchencoccidiums. Züblin hat sie bei gesunden Rindern niemals, bei kranken ausnahmslos gefunden.

Die Seuchengänge sind wohl so zu erklären, daß es Dauerausscheider unter den Rindern gibt, von denen aus dann unter gewissen äußeren Bedingungen eine explosionsartige Weiterverbreitung, wahrscheinlich durch verunreinigtes Futter, erfolgt. Der Spätsommer und Herbst sind offenbar für die Entwicklung solcher Epizootien besonders geeignet. Trockene Jahre sind der Entwicklung einer Epizootie nicht günstig.

Die Erscheinungen beim Rind sind Blutungen in den Darm (verursacht durch die erste Invasion der Schizonten in die Epithel-

zellen, Hyperämie), Durchfall, häufige Entleerungen wässerigen, mit Schleim und Blut gemischten, stark stinkenden Kots, Ausstoßung ganzer kruppöser Darmausgüsse, rascher Abmagerung, Fieber (verursacht durch sekundäre Infektionen), Freßunlust, hochgradige Erschöpfung. Meist verschwinden nach 5—8 Tagen die blutigen Beimengungen, der Durchfall hört auf und es tritt allmählich Heilung ein. In besonders schweren Fällen tritt der Tod unter Erscheinungen der Herzlähmung ein (2—10 %). Der Sektionsbefund ist der einer Enteritis des Kolons, unter fetziger Ablösung der obersten Schleimhautschichten und Blutungen in den Darm. In Britisch-Ostafrika sind Epizootien beobachtet worden (Stordy, Montgomery), die in ihrer Schwere und dem Typus der Erkrankungen der Rinderpest sehr ähnlich waren (Diarrhöen mit Schleim und Blut, Fieber, Konjunktivitis, Abmagerung, hochgradige Abgeschlagenheit), die sich aber durch Überimpfung von Blut nicht übertragen ließen (Differenzialdiagnose gegen Rinderpest). Auch hier war der Erreger Eimeria stiedae.

Therapeutisch dürfte wohl kaum viel zu erreichen sein (Tanninklistiere 1 %). Zur Bekämpfung der Seuche wird man die Tiere isolieren und ihren Kot sorgfältig desinfizieren. Prophylaktisch empfiehlt Zschokke Trockenfutter.

Die Coccidiose der Schafe ist offenbar eine seltene Krankheit, denn es gibt nur ganz wenige Mitteilungen darüber. Aus der Veröffentlichung von Moussu und Marotel geht nicht einwandfrei hervor, daß der Tod der von ihnen untersuchten und sezierten Lämmer auf Rechnung der Coccidien zu setzen sei; es scheint vielmehr, daß es sich nur um einen allerdings interessanten Nebenbefund gehandelt habe.

Die ovalen Oozysten haben einen Längsdurchmesser bis zu 42 μ; in ihnen bilden sich, ohne einen Restkörper zu hinterlassen, vier Sporozysten, in denen je zwei Sporozoiten (mit Restkörper) entstehen. Freie Merozoiten scheinen nicht beobachtet worden zu sein. Die Schizogonie ist von den beiden Forschern richtig beobachtet worden; die teilungsreifen Schizonten haben einen Durchmesser von 250 bis 300 μ und sind in der Darmwandung als feinste weiße Pünktchen bei durchfallendem Lichte eben erkennbar.

Die Krankheit befällt in erster Linie Lämmer während der Entwöhnung; sie haben heftige Diarrhöen und gehen an Entkräftung zugrunde. Die Seuche scheint wohl eines genaueren Studiums wert, auf Grund deren man zu prophylaktischen Maßregeln gelangen könnte.

Unter den Hühnern, Truthühnern, Pfauen usw. scheinen mehrere Coccidiosen vorzukommen. Die „weiße Ruhr“ der Hühner ist nach Hadley verursacht durch ein Coccidium, das er für Cocc. cuniculi (= Eimeria stiedae) hält. Die Erkrankung tritt namentlich beim jungen Geflügel, und vorzugsweise in der warmen Jahreszeit auf. Auch hier beruht die Erkrankung auf einer Invasion des Darmepithels durch die Schizonten des Coccidiums; die Schleimhaut ist entzündet, sie wird nekrotisch; in der Mukosa, sowie in der Leber findet man, mit bloßem Auge nur als weißer Staub wahrnehmbar, die Coccidienhaufen; sekundär siedeln sich Bakterien in den Defekten an und die Tiere gehen fast ausnahmslos an der Störung der Nahrungsaufnahme einerseits, der bakteriellen Infektion andererseits zugrunde. Hadley weist mit Recht auf die Bedeutung der Tiere hin, welche die

Krankheit überstehen und dann sehr lange, vielleicht dauernd, Oozysten ausscheiden und so zu immer neuen Infektionen Anlaß geben. Die rationellste Prophylaxe wäre demnach die Schlachtung des ganzen verseuchten Bestandes, sorgfältige Säuberung und Desinfektion des Stalles, und erst nach einigen Monaten Neubestockung mit frischen Tieren.

Erwähnenswert ist die Angabe Eckardts, er habe nicht nur an der Schale der Eier infizierter Hühner, sondern auch in deren Eiweiß Coccidien gefunden. Somit wäre eine Möglichkeit hereditärer Übertragung gegeben.

Eine andere Coccidiose der Hühner geht von der Konjunktiva des Auges auf die Schleimhaut des Tränenkanals und Laryngeal- und Pharyngealschleimhaut über und breitet sich selbst bis in den Darm hinein aus. Auch hier soll nach Hadley Coccidium cuniculi die Ursache sein.

Bemerkenswert sind noch: Isospora bigemina (Stiles), bei Hunden, Katzen und beim Iltis gefunden, angeblich auch beim Menschen in einigen Fällen beobachtet.

Cyclospora caryolytica, ein Coccidium aus dem Darm des Maulwurfs, dadurch gekennzeichnet, daß auch bei den Schizonten männliche und weibliche Formen deutlich zu unterscheiden sind, sie vermehren sich durch Schizogonie, erst nach einigen Tagen tritt dann die Befruchtung und Zystenbildung ein.

Isospora lieberkühni des Frosches: die Sporozoiteninvasion bleibt nicht auf die Darmepithelien beschränkt, sondern die Sporozoiten gelangen auch in die Blutbahn und überschwemmen den ganzen Körper — Übergang vom Organparasitismus zum generalisierten Parasitismus.

Pirosomosen.

I. Allgemeiner Teil.

Das Pirosoma bigeminum wurde 1888 von Babes zuerst beim Schafe gesehen (daher die Bezeichnung „Babesia" statt Pirosoma), aber erst 1893 von Smith und Kilborne gelegentlich ihrer Studien über das Texasfieber der Rinder als Protozoon erkannt. Diese Forscher stellten auch die Bedeutung der Zecken als Überträger fest. Daran schloß sich die Entdeckung

des Pirosoma canis durch Piana und Galli-Valerio 1895,
des Pirosoma equi durch Guglielmi 1899,
des Pirosoma ovis durch Bonome 1895,
des Pirosoma mutans durch Theiler 1907,

sowie verschiedener anderer Pirosomen bei der Maus, dem Affen, dem Igel u. a.

(Die Theileria parva, der Erreger des afrikanischen Küstenfiebers muß in einem gesonderten Abschnitt besprochen werden.)

Die Gruppe der Pirosomen (Babesien) steht noch ziemlich isoliert im zoologischen System. Hartmann rechnet sie zu den Binucleaten. Die Brücke zu den Flagellaten stellt das Endotrypanum schaudinni des südamerikanischen Faultiers (Mesnil und Brimont) dar; nahe verwandt ist die charakteristische doppelkernige Form des

Pirosoma quadrigeminum (Nicolle) eines nordafrikanischen Nagers (Ctenodactylus gondi).

Die erwähnten Pirosomen sind untereinander sehr ähnlich, nur das Pirosoma mutans fällt durch seine Kleinheit auf (s. u.).

Die Parasiten liegen in den roten Blutkörperchen, von deren Plasma sie sich als helle Lücken ohne Pigment abheben. Sie sind innerhalb der Erythrozyten amöboid beweglich. In Trockenpräparaten sind sie entweder rund, mit hellem Innenraum, also ringförmig, oder mehr oder weniger deutlich birn- und flaschenförmig (Fig. 36). Ihr längster Durchmesser beträgt manchmal nur $^1/_6$—$^1/_8$ des roten Blutkörperchens; die größten Keulenformen aber sind wenig kürzer als der Durchmesser eines Erythrozyten. Die Kernsubstanz ist in Trockenpräparaten und bei Romanowskyfärbung entweder kompakt in einem Brocken vereinigt, oder in zwei und mehr ungleich großen Bröckeln über den Plasmaleib verteilt. Nach Heidenhainscher Eisenhämatoxylinfärbung sieht man, daß der Hauptkern ein Karyosomkern ohne oder mit ganz wenig Außenchromatin an der Kernmembran ist. Breinl und Hindle konnten mehrere Typen der Teilung unterscheiden und in vielen Formen einen zweiten kleinen Kern (Blepharoblast) darstellen. Die Teilung ist bald eine einfache Zerschnürung zuerst des Kerns, dann des Protoplasmas; bald geht sie nach dem Typus einer Kern- und Protoplasmaknospung vor sich (Fig. 37). Ferner haben Breinl und Hindle echte Flagellatenstadien bei Pirosoma canis gesehen, deren Bedeutung im Entwicklungskreis der Pirosomen aber noch ganz unklar ist.

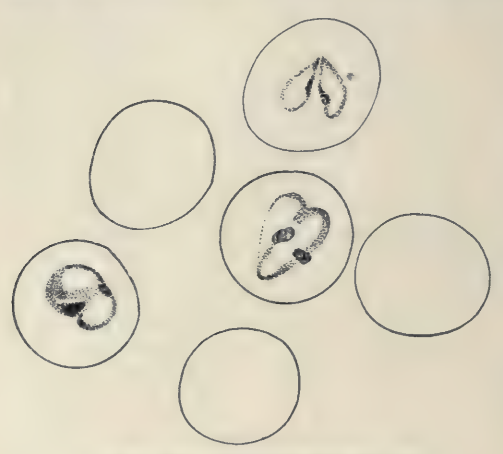


Fig. 36. Pirosoma bigeminum.

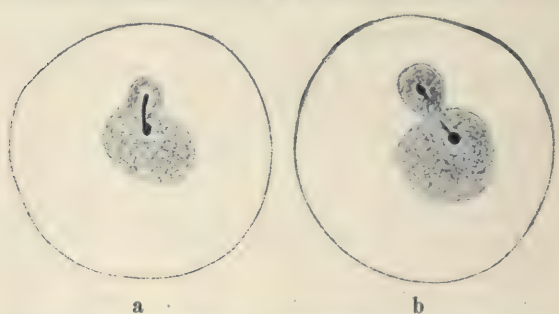


Fig. 37. Pirosoma canis. Vermehrung durch Knospung.

Ob die Pirosomen deutlich getrennte Geschlechtsformen bilden, ist m. E. noch nicht endgültig sichergestellt. Daß aber eine Weiterentwicklung in Zecken stattfindet, ist nach den Befunden von Koch bei Pirosoma bigeminum und Christophers bei Pirosoma canis nicht mehr zweifelhaft, doch ist die Bedeutung und Reihenfolge der von ihnen beschriebenen Formen (Makrogameten, Ookineten und mul-

tiple Teilungsstadien) noch nicht als feststehend zu bezeichnen, weil offenbar noch Lücken in unseren Kenntnissen von dem Entwicklungszyklus vorhanden sind (s. u.).

Eine Kultur der Pirosomen war bisher nicht gelungen; erst Ziemann hat neuerdings über Vermehrung des Pirosoma canis im Blut, dem Dextrose zugesetzt wurde, berichtet.

Pathogenese. Der Parasit übt auf das Blutkörperchen, das er befallen hat, einen auffallend geringen Einfluß, er verbraucht für sein Wachstum offenbar nur den Teil des Erythrozyten, den er verdrängt. Abblassen, Aufquellen, Schrumpfen oder gar Ausfällungserscheinungen in den Erythrozyten, wie sie die Malariaplasmodien hervorrufen, kommen bei der Pirosomose nicht vor. Auch zerfallen oder lösen sich die infizierten Blutkörperchen nicht auf, da man auf der Höhe der Krankheit die Parasiten fast immer in Blutkörperchen eingeschlossen findet. Wenn in wenigen Tagen bei der Pirosomose der Rinder („Texasfieber") die Zahl der Erythrozyten auf ein Sechstel des Normalen und darunter sinkt, so kann das also nicht auf der mechanischen Zerstörung der infizierten Blutkörperchen beruhen, sondern die Parasiten müssen die Lösung auch, ja sogar vorzugsweise der nicht infizierten Blutkörperchen bewirken. Wie dies vor sich geht, ist zur Zeit noch völlig unklar, denn das Serum eines Hundes, der an schwerster Hämoglobinurie leidet, wirkt weder auf fremde noch auf die eigenen Blutkörperchen stärker hämolysierend als ein normales Hundeserum. Es liegen hier offenbar sehr komplizierte Verhältnisse vor, bei denen alle drei Faktoren, die Gewebsflüssigkeiten des Tierkörpers, die Erythrozyten und die Parasiten in Wechselbeziehungen treten.

Ein allen Protozoeninfektionen eigentümliches Symptom, das Fieber, wird auch bei den Pirosomosen nicht vermißt. Doch setzt es nicht, wie bei der Malaria und dem Rückfallfieber plötzlich in voller Höhe ein, sondern es steigt treppenförmig an und sinkt nach einer kurzen Akme lytisch wieder ab (s. die Kurve S. 1016).

Die wichtigste, für die Pirosomosen typische Krankheitserscheinung ist die Auflösung zahlreicher roter Blutkörperchen. Wichtig ist ferner, daß schon vor dem Auftreten der Pirosomen, z. B. beim Hunde, im Harn Eiweiß auftritt. Durch die Lösung großer Mengen von Erythrozyten wird Oxyhämoglobin frei und tritt ins Blutplasma über. Geht die Blutauflösung nicht allzu schockartig vor sich, so ist die Leber imstande, das Hämoglobin in Bilirubin umzuwandeln und es kommt nicht bis zur Ausscheidung des Blutfarbstoffes im Harn. Sehr häufig aber versagt die Leber bei der ganz plötzlich einsetzenden Beanspruchung, und da das Hämoglobin die Nierenepithelien heftig reizt, so steigern sich die entzündlichen Prozesse in diesem Organ. Daß auch die Leberfunktion in Mitleidenschaft gezogen ist, erkennt man an dem fast niemals fehlenden Ikterus. Der Tod tritt aber in den akut tödlichen Fällen wohl stets in erster Linie infolge des schweren Blutzerfalles ein, Dieser Kette von Krankheitsprozessen entspricht der pathologisch-anatomische Befund: Anämie der Organe, beträchtlicher Milztumor, wie er alle Protozoeninfektionen begleitet; Schwellung der Leber, ikterische Verfärbung des ganzen Organes, Eindickung der Galle in der hochgradig gespannten Gallenblase; bei der Rinderhämoglobinurie kann man von der Schnittfläche geradezu kleine Ausgüsse der Gallen-

kapillaren, die sich Y-förmig verzweigen, abstreichen. Vergrößerung der Nieren, braunrote Färbung der geschwellten Rinde, braune Streifung der Markkegel. Unter den serösen Überzügen der Organe, namentlich des Herzens Petechien; das Knochenmark blutreich, wie fötales Mark.

Das Überstehen eines akuten Anfalles von Pirosomose ruft jenen eigenartigen Zustand hervor, den man als Toleranz, besser als labile Infektion bezeichnet: die Parasiten verschwinden zwar scheinbar vollständig aus dem peripheren Blute, dieses aber bleibt, in größeren Mengen auf empfindliche Tiere übertragen, infektiös. Dieser Zustand kann viele Jahre, wahrscheinlich lebenslang dauern, ohne daß das Tier irgendwelche Krankheitserscheinungen zu zeigen braucht. Daß aber die Infektion keineswegs erloschen, der Erreger vielmehr noch in voll virulenter Form im Organismus existiert, und daß dieser nicht gegen seine eigenen Parasiten immun geworden, geht daraus hervor, daß unter gewissen Bedingungen, die den Wirtsorganismus schädigen oder schwächen, eine neue Vermehrung der Parasiten eintreten kann, die einen Rückfall, unter Umständen mit tödlichem Ausgang, herbeiführt. Das Gleichgewicht, das sich im Anschluß an die akute Erkrankung ausbildete, kann zugunsten des Parasiten gestört werden, die Infektion ist eine labile.

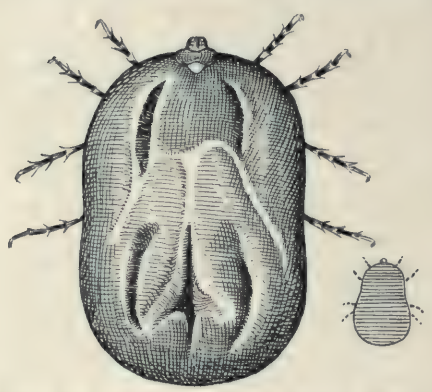


Fig. 38. Ixodes ricinus ♀; rechts natürl. Größe, links $4^1/_2$ mal vergr.

Bei der Pirosomose der Hunde kommt es sogar zur Entwicklung spezifischer Antikörper im peripheren Blute; das Serum eines Hundes, der den akuten Anfall überstanden hat, wirkt, mit virulentem Blute eines anderen frisch infizierten Hundes gleichzeitig eingespritzt, schützend gegen die Infektion. Trotzdem ist der Parasit in voll virulenter Form in dem antikörperhaltigen Serum vorhanden, wie sich durch Verimpfung gewaschener Blutkörperchen nachweisen läßt. Dieses Phänomen ist nur so zu erklären, daß die Pirosomen im Verlauf der Heilung des akuten Anfalles Zeit hatten, sich an die allmählich auftretenden Schutzstoffe zu gewöhnen, daß sie gegen diese „fest" geworden sind. — Beim Texasfieber treten keine Schutzstoffe im Serum auf, hier ist also einfach ein Gleichgewicht zwischen Parasit und Wirt eingetreten ohne nachweisbaren Überschuß an Antikörpern. Auffallenderweise ist aber der Organismus gegen Neuinfektionen immun geworden; es liegt eine Immunität ohne die Bildung freier Antikörper im Serum vor.

Als Überträger kommen für alle pathogenen Pirosomen nur Zecken in Betracht.

Die Weibchen (Fig. 38), im vollgesogenen Zustand, oft bis zu 2 cm lang, also bis zu haselnußgroß, verlassen, nachdem sie sich an irgendeinem Wirbeltier (auch Kaltblüter, wie Eidechsen, Schlangen usw. werden von Zecken befallen) vollgesogen haben, ihren Wirt und verbergen sich auf dem Erdboden. Nach 3 Wochen bis zu einem und mehr Monaten,

je nach der herrschenden Witterung, beginnen sie ihre hellbraunen Eier in großen Klumpen zu mehreren tausend Stück abzulegen. In den Tropen dauert es wiederum etwa 3 Wochen, bis die sechsbeinigen Larven daraus hervorkriechen. Diese suchen nun einen neuen Wirt auf und saugen sich an diesem voll Blut, dann ziehen sie den Stechrüssel aus der durch Entzündung gelockerten Haut heraus. Die Mehrzahl der Zeckenarten läßt sich jetzt zu Boden fallen (s. u.). Die Larven machen mehrere Häutungen durch, wobei sich ein viertes Beinpaar entwickelt. Diese zu Nymphen umgewandelten Tiere befallen dann in derselben Weise, wie die Larven, einen zweiten Wirt, saugen sich neuerdings voll und verlassen auch diesen wieder, um sich auf dem Erdboden durch Häutung in das Geschlechtstier (Imago) umzuwandeln.

Von diesem Schema weichen gewisse Arten in der Weise ab, daß sie alle oder einen Teil der Häutungen auf demselben Wirtstier durchmachen. Dies ist praktisch, namentlich für die Bekämpfungsmaßregeln, von Bedeutung: wenn eine Zecke das Tier, welches sie als Larve befallen hat, erst als geschlechtsreifes Tier wieder verläßt, so muß die Infektion, deren Träger eine solche Zeckenart ist, notwendigerweise vom Muttertier auf die Nachkommenschaft übertragen werden. Wenn aber die Zecke in jedem Stadium der Metamorphose ein neues Wirtstier aufsucht, so kann sie in einem Stadium die Krankheitserreger aufnehmen und diese schon im nächsten Stadium auf einen neuen Wirt übertragen. Dadurch ist die Infektionsgelegenheit bedeutend vermehrt, verzwei- oder verdreifacht. Man kann also ein-, zwei- und dreiwirtige Zecken unterscheiden

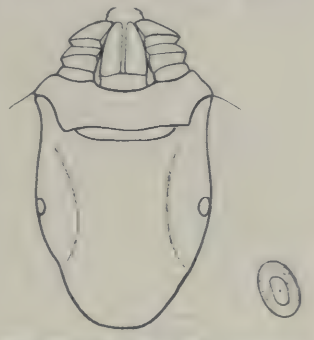


Fig. 39. Kopf und Brustschild von Boophilus; rechts Stigmenplatte.

Die Ixodideae (Zecken im allgemeinen) zerfallen in zwei Hauptgruppen: 1. Argasidae (Kopfteile an der Unterseite des Körpers, daher von oben nicht sichtbar, s. u. „Rückfallfieber“). 2. Ixodidae (Kopfteile am Vorderende des Körpers von oben sichtbar, s. Fig. 38).

Unter diesen ist in Nordeuropa nur Ixodes ricinus (unser gewöhnlicher Holzbock) heimisch, dagegen beherbergen die Tropen und Subtropen zahlreiche Arten, von denen folgende als Überträger in Frage kommen:

Boophilus annulatus — Texasfieber, „tropische“ Pirosomose (Dshunkowsky u. Luhs).
„ decoloratus — Texasfieber, „tropische“ Pirosomose (nach Koch auch Küstenfieber).

Rhipicephalus	evertsi	Texasfieber und Küstenfieber
„	„	Piros. mutans „ „
„	„	Piros. equi „ „
„	appendiculatus	Texasfieber „ „
„	„	Piros. mutans „ „
„	simus	Piros. mutans „ „
„	nitens	Küstenfieber
„	capensis	Küstenfieber

Rhipicephalus sanguineus Haemaphysalis leachi	Piros. canis
Hyalomma aegyptium Dermacentor reticulatus	Piros. equi
Rhipicephalus bursa	Piros. ovis.

II. Spezieller Teil.

Die Hämoglobinurie der Rinder.

Während die anderen Pirosomosen nur in Südeuropa, in den Subtropen und den Tropen vorkommen, reicht das Verbreitungsgebiet dieser Pirosomose der Rinder über ganz Europa bis nach Finnland hinauf; auch in Nordamerika ist es weit verbreitet („Texasfieber"). Dort wurde auch 1893 der Erreger, das „Pyrosoma bigeminum" (besser: „Pirosoma") von Smith und Kilborne als solcher erkannt und die Übertragung durch die Zecke Boophilus bovis festgestellt.

Verlauf der Krankheit: Nach einer Inkubationszeit von 7—14 Tagen treten Fieber und alle Zeichen einer schweren Infektions-

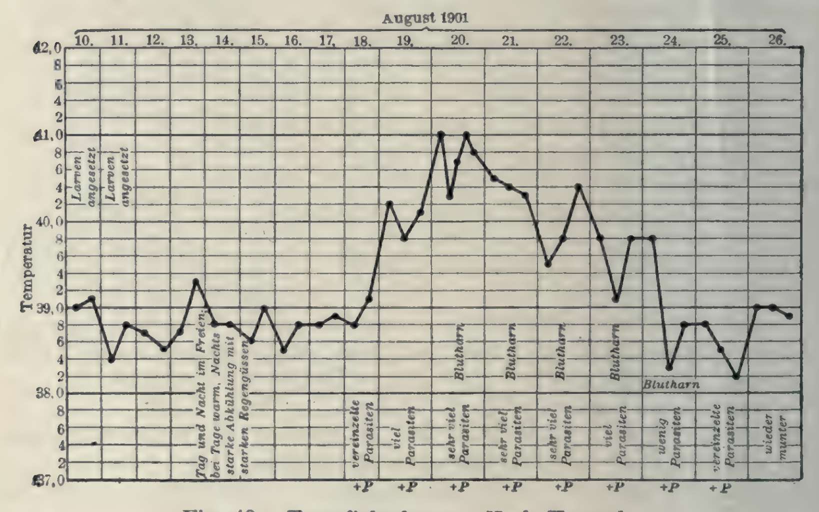


Fig. 40. Texasfieberkurve. Nach Kossel.

krankheit auf. Schon am 2. Tage der Krankheit kann das charakteristischste Symptom, die Ausscheidung eines durch Methämoglobin rotbraun bis schwarzbraun gefärbten Harns auftreten. Dieses Symptom, das der Krankheit den Namen „Rotnässe" oder „Weiderot" verschafft hat, tritt jedoch nicht in allen Fällen hervor; namentlich bei Kälbern fehlt es oft. Im Blute finden sich die Parasiten schon am 1., manchmal erst am 2. Tage des Fiebers, nehmen dann an Zahl rasch zu, um bei günstigem Verlauf allmählich wieder abzunehmen, bis sie schließlich mikroskopisch nicht mehr nachweisbar sind. Das kranke Tier magert rasch ab, das Blut wird wässerig, die Schleimhäute sind blaß und zeigen eine mehr oder weniger intensiv ikterische Färbung. Der Harn enthält stets Eiweiß und häufig Blutfarbstoff. Die Milch wird ikterisch oder bräunlich gefärbt, tragende Kühe abortieren häufig. Auf der

Höhe der Infektion gehen 20—60 % der Tiere zugrunde. In günstig verlaufenden Fällen fällt das Fieber lytisch ab, aber die Tiere erholen sich nur sehr langsam.

Der Sektionsbefund deckt sich mit dem im allgemeinen Teil Gesagten vollkommen.

Der Parasit, Pirosoma bigeminum, hat diesen Beinamen deshalb, weil er sehr häufig in Doppelbirnformen auftritt, die dann, mit den spitzen Enden einen Winkel bildend, nebeneinander zu liegen pflegen. Alle Übergänge von kreisrunden zu Birnformen finden sich (s. Fig. 36, S. 1012). Die Teilung ist eine Art Knospung (Nuttall).

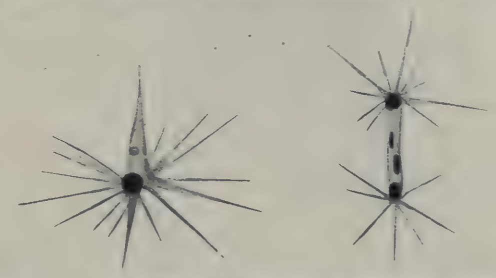


Fig. 41. Stechapfelformen von Pirosoma bigeminum aus dem Magen von Boophilus annulatus. Nach Koch.

In schweren Fällen sind bis zu 10 % der Erythrozyten des strömenden Blutes infiziert; sie häufen sich offenbar in den Nieren, der Leber und Milz an (50—80 %).

Die Entwicklung in der Zecke setzt nach Koch mit der Ausbildung keulenförmiger Gebilde ein, die von dem verdickten Ende strahlenförmige lange Ausläufer aussenden (Fig. 41). Diese wie die von Koch beschriebenen, als Kopulation gedeuteten Gebilde, möchte ich für Degenerationsformen, die allerdings für die Pirosomen charakteristisch sind, halten. Dagegen gehören große kugelige Formen mit randständigem Chromatin, endlich große keulenförmige Gebilde (Fig. 42) ohne Zweifel zum Entwicklungskreis des Pirosoma bigeminum. Es sind aber noch bedeutende Lücken in unserer Kenntnis dieser Entwicklung vorhanden.



Fig. 42. Pirosoma bigeminum; Kugel- und Keulenform aus dem Magen von Boophilus annulatus. Nach Koch.

Die Krankheit wird in Europa übertragen durch Ixodes ricinus (kenntlich an der an der Bauchseite vor dem Anus verlaufenden Analfurche), in Nordamerika hauptsächlich durch Boophilus bovis (erstes Glied der Kopftaster ohne Borsten; Stigmen (Platten seitlich vom vierten Beinpaar) oval), in Afrika hauptsächlich durch Boophilus annulatus (Varietät des B. bovis). Bei allen diesen Zeckenarten geht die Infektion mit Pirosoma bigeminum durch das Ei hindurch. Boophilus macht seine Entwicklung von der Larve zur Imago auf einem Tier ohne Wirtswechsel durch; Ixodes fällt vor jeder Häutung zu Boden, braucht also drei Wirte.

In unseren Breiten ist das Vorkommen der Zecken, und damit auch der Krankheit, an gewisse äußere Bedingungen gebunden. Hierher gehört vor allem ein gewisser Grad von Feuchtigkeit; deshalb sind Tiefebenen besonders verseucht; und auch in höher gelegenen Gebieten sind es sumpfige oder Waldwiesen, auf denen das „Weiderot“ herrscht.

Von deutlichem Einfluß ist auch die Jahreszeit; in Deutschland tritt die Seuche gehäuft im Frühjahr auf, wenn der Übergang von der Stallhaltung zum Weidegang eine gewisse Schwankung in dem Stoffwechsel der Tiere bedingt und Erkältungen usw. begünstigend wirken. Die zweite Häufung der Fälle im Spätsommer hängt mit der Vermehrung der Zecken zusammen. Fremdes Vieh, auf verseuchte Weiden gebracht, erkrankt nach einiger Zeit, und namentlich unter den alten Tieren sind die Verluste groß.

Im Gegensatze hierzu ist es epizootologisch wichtig, daß die Krankheit beim „Standvieh" vielfach nur in ganz geringem Maße beobachtet wird. Dies hängt damit zusammen, daß die auf der Weide geborenen oder kurz nach der Geburt dorthin gebrachten Kälber sofort von Zecken befallen und infiziert werden. Nun ist es eine auch experimentell festgestellte Tatsache, daß Kälber die Krankheit leichter zu überstehen pflegen, als ausgewachsene Rinder. Solche durchseuchten Tiere nun beherbergen vielleicht für ihr ganzes Leben in ihrem Blute die Parasiten, sie können also auch jederzeit zur Infektionsquelle für Zecken werden. So wird die Infektion auf einer einmal durchseuchten Weide ständig aufrecht erhalten, auch wenn sie ganz „rein" zu sein scheint, weil die schwachen Infektionen der Kälber leicht übersehen werden können; dies war z. B. in Texas der Fall.

Solche durchseuchte Parasitenträger können nun auf zweierlei Weise die Krankheit auf weitere Strecken verbreiten. Auf Überlandtransporten können die Zecken, die sich an ihnen vollgesogen haben, abfallen, Eier legen und eine infizierte Larvengeneration erzeugen, die nun ihrerseits die Krankheit bei dem lokalen Standvieh hervorruft. Oder aber die parasitenhaltigen Rinder werden auf ihrer neuen Weide von Zecken befallen, diese nehmen die Pirosomen auf und übertragen sie dann, eventuell erst im nächsten Stadium ihrer Entwicklung, auf das Standvieh. Notwendig ist natürlich, daß diese Zeckenarten auch zur Weiterentwicklung des Pirosoma geeignet seien. In dieser Weise wurde in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts der Norden Nordamerikas von Texas aus — daher: Texasfieber — verseucht.

Die Verhütung des Blutharnens der Rinder baut sich auf diese Tatsachen auf. In Gegenden, die notorisch verseucht sind, wird man die vom Zufall abhängige Infektion der Kälber durch Zecken nicht erst abwarten, sondern die künstliche Immunisierung vornehmen. Hierzu ist das defibrinierte Blut von Kälbern geeignet, die die spontane oder experimentelle Erkrankung vor 4—8 Wochen überstanden und sich wieder völlig erholt haben. Die Einspritzung einer kleinen Menge solchen Blutes (3—5 ccm) ruft bei dem Impfling eine leichte Fieberreaktion, aber nur ausnahmsweise Blutharnen hervor. Oft ist die Reaktion nur mit dem Thermometer nachweisbar. In solchen Fällen wird die Injektion zweckmäßig nach 3 Monaten wiederholt (Methode nach Kossel u. Schütz). Alte, sowie tragende oder kranke Tiere sind von der Impfung auszuschließen. Die geimpften Tiere müssen im Stall gehalten und gut gepflegt werden. Die Mortalität kann bis zu 8—9 % ansteigen (Mießner), in Australien ist in den ersten Jahren der Impfkampagne die Mortalität sogar bis zu 30 % gestiegen, was offenbar auch durch die mangelnde Pflege des Weideviehs bedingt war. Nach überstandener Reaktion kommt es nur in sehr seltenen Fällen zu einer Reinfektion beim Weidegang. Gegen die Impfung selbst ist nur das eine

einzuwenden, daß man dadurch künstlich Parasitenträger schafft. Impfstoff für solche Impfungen kann bezogen werden für Norddeutschland vom Laboratorium der Landwirtschaftskammer in Stettin.

Lignières verwendet in Argentinien ein abgeschwächtes Virus, indem er pirosomenreiches Blut 7—8 Stunden in einer Kältemischung gefrieren läßt. Hiervon erhalten erwachsene Tiere sofort nach dem Auftauen 5 ccm intravenös (das Vakzin ist nur 2—3 Tage haltbar); 10 Tage später Injektion von 1 ccm pirosomenreichen Blutes, das 14 Tage im Eisschrank konserviert war, unter die Haut; darauf Fieberreaktion von kurzer Dauer, jedoch manchmal auch Todesfälle. Dritte Injektion eines Blutes, das Pirosoma argentinum (eine zweite von Lignières entdeckte Pirosomenart) enthält; 4tägige fieberhafte Reaktion. Mortalität unter 4%.

In Gebieten, wo die Durchseuchung eine weitverbreitete ist, wird man versuchen, die Infektionsgelegenheit zu verringern, indem man gegen die Zecken vorgeht. Dies gelingt bis zu einem gewissen Grade durch sogenannte Zeckenbäder, 2,5 m tiefe Zementrinnen von ca. 1 m Breite, zu denen ein enger Gang hinführt. Durch diesen werden die Rinder zugetrieben und rutschen den schrägen Rand hinunter in das Bad, in dem sie völlig untertauchen. Eine Rampe führt auf der anderen Seite in eine Umzäunung, wo die gebadeten Rinder stehen bleiben, bis sie ganz trocken geworden und die Zecken abgefallen sind. Ein viel gebrauchtes Bademittel ist „Coopers Dip.“ (Geheimmittel); eine andere Vorschrift ist: Teer 34 l, Soda 10 kg, weißer Arsenik 4 kg, Wasser 1800 l. Die Zecken werden hierdurch sicher abgetötet; höchstens können einige Exemplare, die in den Ohren sitzen, der Wirkung des Bades entgehen. Sehr wichtig ist, daß die Tiere vor dem Bade getränkt werden, und daß sie nach dem Baden, das eine sehr eingreifende Prozedur ist, 1—2 Tage völlige Ruhe und gutes Futter haben. Dann kann nach 10 Tagen das Tauchen wiederholt werden.

Diese Maßregel, planmäßig durchgeführt, verringert die Zahl der Zecken ganz deutlich; sie ist auch schon deshalb wertvoll, weil der Blutverlust, den die Tiere durch viele Tausende von Zecken immer wieder erleiden, nicht gering anzuschlagen ist.

Wichtiger noch als für „Standvieh“ ist das Zeckenbad da, wo Vieh aus verseuchtem in reines Gebiet getrieben oder mit der Eisenbahn befördert werden soll. Durch das Baden der Rinder an der Grenze wird die Einschleppung von Zecken, die sich bereits an den Parasitenträgern des verseuchten Gebietes infiziert hatten, verhindert oder auf ein Minimum reduziert. Voraussetzung ist hierbei, daß in dem „reinen“ Gebiet nur solche Zeckenarten existieren, die das Texasfieber nicht übertragen können; sind Überträger vorhanden, so wird ein Ausbruch der Seuche deshalb mit Sicherheit eintreten, weil ja dann nicht die eingeschleppten Zecken, sondern die parasitenhaltigen Rinder selbst die Quelle der Infektion bilden. Eine genaue Feststellung der Zeckenfauna eines jeden viehzüchtenden Landes ist deshalb eine nicht zu umgehende Vorbedingung.

Ein weiteres Mittel, um die Zecken zu reduzieren, ist der planmäßige Weidenwechsel. Für jede Zeckenart läßt sich bestimmen, innerhalb welcher Zeit die Zecken sich vollsaugen, abfallen, und wie lange sie zur Häutung auf dem Erdboden brauchen. Bringt man Vieh von einer verseuchten auf eine zeckenfreie Weide, so wird eine Zeit

(zwischen 3 und 4 Wochen nach dem Weidenwechsel) eintreten, wo die Tiere frei von Zecken sind. Benützt man diese Zeit, um nun eine neue, zeckenfreie Weide aufzusuchen, so muß das Vieh von Zecken frei bleiben. Die alte Weide darf nun 1½—2 Jahre nicht mehr mit Warmblütern (Schafen, Pferden) bestockt werden; innerhalb dieser Zeit verhungern die Zecken, die Weide ist wieder rein. Diese Methode wird in Nordamerika, wo große, wildfreie Flächen zur Verfügung stehen, mit Erfolg angewendet. Sie ist aber nur dann durchführbar, wenn jene Zeiten genau von Sachverständigen festgestellt sind und auch ganz exakt innegehalten werden.

Die Behandlung der Rinderpirosomose hat einen bedeutenden Fortschritt zu verzeichnen seit der Einführung des Trypanblaus durch Nuttall. 1—2 g dieses Benzidinfarbstoffes, in 1 %iger Lösung in die Vene injiziert, ist bei Fällen, die noch nicht zu weit vorgeschritten sind, von sehr günstiger Wirkung; die Parasiten verschwinden, die Tiere überstehen die Krankheit leichter. Doch scheint eine völlige Abtötung der Parasiten nicht einzutreten, so daß der durch die labile Infektion erzeugte Zustand der Toleranz gegen Superinfektionen durch die Behandlung nicht verloren geht.

Pirosoma canis.

Diese Pirosomose der Hunde, vielleicht des Hundegeschlechts, ist, da man mit Hunden leicht experimentieren kann, ziemlich genau studiert. Besonders beachtenswert sind folgende Punkte:

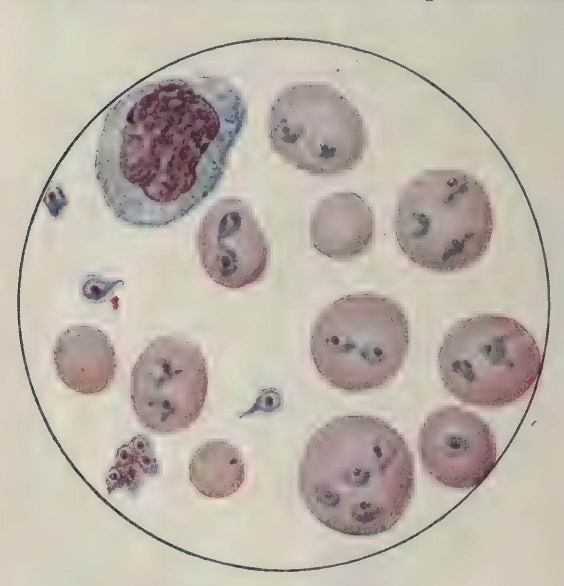


Fig. 43. Pirosoma canis.

Der Parasit (Fig. 43), dessen Größe zwischen 0,7 und 5 μ schwankt (meist 2 bis 4 μ), zeigt nach den Untersuchungen von Breinl und Hindle ursprünglich einen einheitlichen, bläschenförmigen Kern, aus dessen Karyosom dann eine kleinere Chromatinmasse, die dem Blepharoblasten der Binucleaten entspricht, hervorgeht; doch wird das Vorhandensein eines distinkten zweiten Kerns von anderen Autoren bestritten. In Trockenpräparaten ist die Kernmasse manchmal einheitlich, in anderen Fällen in zwei Körper verteilt, nicht selten aber findet sich (in Romanowsky-Tr.pr.) eine ganze Anzahl von Kernbröckeln.

Breinl und Hindle konnten wiederholt bei Hunden, die kurz vor dem Exitus standen, im Herzblut echte Flagellaten mit 1—2

Geißeln lebend und in gefärbten Präparaten beobachten. Wie sie sich in den Entwicklungsgang der Parasiten einfügen, ist noch unklar.

Aus den Untersuchungen von Christophers über die Entwicklung der Babesien in Rhipicephalus sanguineus kann entnommen werden, daß die Pirosomen im Magen der Zecken heranwachsen zu ziemlich großen runden Gebilden (4—5 μ) mit kompaktem Kernchromatin; daß sich hieran keulenförmige Gebilde anschließen (Ookineten?), daß dann der Parasit innerhalb der Organzellen der Zecke heranwächst und sich in zahlreiche kleinste Körperchen zerteilt; daß solche „Sporogonie" auch in Zellen der Speicheldrüse vorkommt, von wo aus die Infektion erfolgt.

Bei der Pirosomose der Hunde ist zuerst jenes Phänomen, das wir als labile Infektion oder Toleranz bezeichnet haben, genauer studiert worden: wenn ein Hund das akute Stadium überstanden hat, so bleibt sein Blut infektiös, namentlich für ganz junge Hunde; das Serum dieses selben Tieres allein aber, mit virulentem Blute eines anderen Versuchshundes gemischt und jungen Hunden injiziert, vermag diese gegen die Infektion zu schützen: Parasiten und Antikörper sind gleichzeitig im Blute vorhanden. Diese Antikörper lassen sich durch wiederholte Injektionen parasitenreichen Blutes beträchtlich vermehren. Damit ist eine fast völlige Immunität verbunden (s. u.).

Das Studium der Hämolyse und der anschließenden Hämoglobinurie hat bisher nur in negativem Sinne ergeben, daß Hämolysine, wie wir sie durch Injektionen artfremden Blutes erzeugen können, im Serum der Hunde nicht vorhanden sind. Hämoglobinämie beträchtlichen Grades ist von Barrat und W. Yorke nachgewiesen.

Die parasitenhaltigen Erythrozyten sammeln sich in den Kapillaren an (Niere, Lunge, Leber, Hautgefäße), vielleicht wegen der geringeren Schnelligkeit des Blutstroms in den engen Haargefäßen.

Die klinischen Erscheinungen sind bei jungen Tieren die einer schweren Infektionskrankheit mit Fieber, großer Abgeschlagenheit, Ikterus, Anämie und fast stets Hämoglobinurie; die Krankheit endet oft schon 3—4 Tage nach der Einspritzung parasitenreichen Blutes tödlich. — Bei älteren Hunden zieht sich die Erkrankung mehr in die Länge, und nimmt dann den Charakter der Kachexie an; vielfach geht sie in Heilung aus; die Tiere sind dann zwar lange Zeit Parasitenträger, aber selbst immun. Diese Immunität dauert so lange, als das Tier Parasiten beherbergt; mit dem allmählichen Erlöschen der Infektion erlischt auch die Immunität. Sie geht durch das Säugen auf die Jungen einer immunen Hündin über, erlischt aber bei diesen bald.

Die Krankheit ist in Süd- und Ostafrika, in Ostasien und Indien häufig und namentlich den eingeführten Hunden verderblich. In Europa ist sie bisher nur in Italien und Südfrankreich beobachtet.

Als Überträger ist für Südafrika Hämaphysalis leachii, für Indien Rhipicephalus sanguineus festgestellt. Die Überträger des europäischen Pirosoma canis sind noch nicht ermittelt.

Die Therapie hat durch Einführung des Trypanblaus einen wesentlichen Fortschritt gemacht. Die Erkrankung wird zwar nicht völlig kupiert, aber sie verläuft leichter und geht fast regelmäßig in Heilung aus (0,5 ccm der gesättigten wässerigen Lösung pro Kilo Tier intravenös, nach Jowett).

Pirosoma equi.

Diese Pirosomose fügt sich in allen wesentlichen Punkten in den Rahmen der übrigen Pirosomeninfektionen ein. Wichtig ist sie für Südafrika, wo sie bisher namentlich unter den eingeführten Tieren schwere Verluste hervorrief und die Immunisierungsversuche gegen Pferdesterbe empfindlich störte (Koch); sie kommt auch in Italien Südrußland und Indien vor. Ein von Ziemann erhobener Befund aus Oldenburg ist bisher vereinzelt geblieben.

Der Parasit ist meist kleiner als Pirosoma bigeminum, von verschiedenen Autoren werden Vierergruppen, die in Kreuzform angeordnet sind, beschrieben. Ob es notwendig ist, zwei Formen von Pirosoma equi und zwei Krankheitstypen, mit und ohne Blutharnen, zu unterscheiden (Nuttall), bedarf erst noch der Bestätigung.

In Südafrika ist eine Schutzimpfung im Gebrauch, die darauf beruht, daß das Blut junger Fohlen, die die Krankheit überstanden haben und Parasitenträger geworden sind, bei jungen und erwachsenen Tieren eine leichtere Infektion erzeugt, die ausnahmsweise Verluste herbeiführt, aber den Impflingen eine solide Immunität verleiht (Analogie mit Pirosoma bigeminum der Rinder).

Die Überträger sind in Südafrika Rhipicephalus evertsi, in Südrußland Dermacentor reticulatus.

Esel und Maultiere sind gleichfalls für dieses Pirosoma empfänglich; das Zebra beherbergt ein Pirosoma, das wahrscheinlich mit Pirosoma equi identisch ist (Theiler).

Pirosoma ovis.

Babes beschrieb 1892 eine schwere Epizootie unter den Schafen in Rumänien. Die konstant in den roten Blutkörperchen vorhandenen Körperchen bezeichnete er als Hämatococcus ovis. 1893 nannte sie Starcovici Babesia ovis. Ähnliche kleinere oder größere Seuchenausbrüche sind auch aus Deutschland, Italien, Südfrankreich, aus Asien, Afrika und aus Westindien beschrieben worden.

In den Donauländern herrscht die Krankheit enzootisch, flammt aber gelegentlich in schweren Epizootien auf (50 % und höhere Mortalität). Die klinischen Erscheinungen sind sehr heftige: akuteste Anämie infolge Auflösung der roten Blutkörperchen (drei Viertel der Erythrozyten in wenigen Tagen); schwere Darmsymptome (Kolik, blutige Durchfälle) und in vielen Fällen Hämoglobinurie. Krankheitsdauer oft nur 2—3 Tage. In günstig verlaufenden Fällen setzt nach 14 Tagen eine sehr allmählich verlaufende Rekonvaleszenz ein. Bei der Sektion fallen Anämie, Ödeme am Hals und ulzeröse Prozesse im Darm auf; mikroskopisch sind namentlich Leber und Nieren Sitz einer parenchymatösen Entzündung.

Der Überträger ist Rhipicephalus bursa; diese Zecke macht Larven- und Nymphenstadium auf demselben Tiere durch, ist also zweiwirtig. Die Larven sind noch nicht infektiös, erst das geschlechtsreife Tier vermag die Infektion zu übertragen; die Entwicklung des Parasiten geht also durch das Ei hindurch, ist aber beim Ansetzen der Larve noch nicht beendet und dauert, bis die Häutung zum Geschlechtstier erfolgt ist.

Die Prophylaxe müßte auch hier in Zeckenbädern bestehen; ob

durch Weidewechsel etwas erreicht werden kann, ist noch nicht untersucht. Über eine Schutzimpfung ist bisher nichts bekannt geworden.

Pirosoma mutans.

Dieser Parasit des Rindes tritt stets in Form kleinster Stäbchen, Kommata oder Ringelchen in den Blutkörperchen des peripheren Blutes auf (Fig. 44), und zwar auch auf der Höhe der Infektion meist nur in geringer Zahl. Er bleibt, nachdem das Rind das akute Stadium überstanden hat, im Blute erhalten, wird also auch gelegentlich bei Blutuntersuchungen als Nebenbefund beobachtet. Er vermag sich, wenn das Tier an einer anderen Krankheit erkrankt, wieder zu vermehren und ein Rezidiv zu erzeugen.

Der Parasit kann durch einfache Blutüberimpfung auf empfängliche Rinder übertragen werden. In diesem Falle braucht es — im Vergleich zu anderen Pirosomen — lange Zeit, 30—42 Tage, bis die Parasiten sich soweit vermehrt haben, daß sie mikroskopisch nachgewiesen werden und Krankheitserscheinungen hervorrufen können. Da nun das Pirosoma mutans, das Theiler in Südafrika eingehend studierte, dort so gut wie immer mit Pirosoma bigeminum vergesellschaftet vorkommt, so ist seine ursprüngliche Auffassung, das Pirosoma mutans sei nur ein zweites Stadium, eine Rezidivform des Pirosoma bigeminum, sehr wohl verständlich. Erst als es Theiler gelang, einzelne Fälle aufzufinden, bei denen das Pirosoma mutans allein vorhanden war, konnte er durch Überimpfung von Blut auf frisch aus England eingeführte Rinder beweisen, daß das Pirosoma mutans mit dem Erreger des Ostküstenfiebers nichts zu tun habe, daß es ein Krankheitserreger für sich mit ungewöhnlich langer Inkubationszeit und schwachen pathogenen Eigenschaften sei.

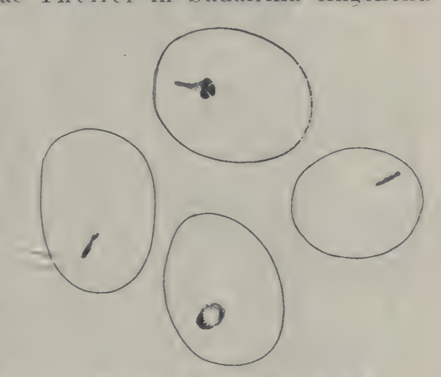


Fig. 44. Pirosoma mutans.

In reinen Fällen läßt sich nach der Inkubation von 4—6 Wochen neben dem Parasitenbefund nur etwas Fieber, Abgeschlagenheit und eine mäßige Anämie, aber keine Hämoglobinurie nachweisen. Nur entkräftete Tiere, die z. B. 14 Tage vorher einen schweren Anfall von Pirosomosis (bigemina, Rinderhämoglobinurie) überstanden hatten, gehen dann an Mutans-Infektion zu Grunde.

Ebenso verläuft die Erkrankung, wenn sie durch Zecken (Rhipicephalen) übertragen wird. In diesen Zecken entwickelt sich sowohl Pirosoma bigeminum wie mutans, so daß diese Mischinfektion in Südafrika eine regelmäßige Erscheinung ist.

Das Pirosoma mutans scheint so ziemlich auf der ganzen Erde verbreitet zu sein, aber die Tropen und Subtropen zu bevorzugen.

Theileria parva.

Dieser Parasit bietet aus mehreren Gründen besonderes Interesse. Er unterscheidet sich in wesentlichen Punkten von den Pirosomen;

die durch ihn verursachte Krankheit, das „Ostküstenfieber“ Kochs, hat mit den Pirosomen nur wenige Punkte gemein. Die Krankheit ist auf Süd- und Ostafrika beschränkt. Sie kommt nur bei Rindern vor.

Der Parasit sieht in der Form, wie er meist im Blute angetroffen wird (Fig. 45, *1*), einem echten Pirosoma, dem Pirosoma mutans (s. o.), außerordentlich ähnlich: er erscheint bald als Punkt (bei Romanowsky-Färbung ein rotes Chromatinkorn mit feinstem blauen Protoplasmasaum), bald als Komma, in dem der Kern an einem Ende liegt, bald als feines Ringelchen mit wandständigem Chromatin.

Diesem Stadium des peripheren Blutes geht ein anderes voraus, das nur in den Organen und dort vielfach in Zellen (Endothelien, Lymphozyten, große Mononukleäre) eingeschlossen gefunden wird. Die kleinsten Formen sind Plasmakügelchen von 4—6 μ Durchmesser, mit mehreren unregelmäßig gestalteten Chromatinkörnern (Fig. 37, *2*); die größten mögen 20 und mehr Mikren messen, ihr blaugefärbtes Plasma ist erfüllt von Chromatinbröckeln (sogenannte Kochsche Plasmakugeln); und zwar kann man solche mit grob- und mit feinkörnigem Chromatin ziemlich gut unterscheiden. Ob dieser Dualismus, wie Gonder meint, als geschlechtliche Differenzierung aufzufassen ist, möchte ich noch dahin gestellt sein lassen. Sehr einleuchtend aber ist die Gondersche Auffassung, daß die erwähnten vielkernigen Gebilde teils als Schizonten zu betrachten sind, welche vor und kurz nach dem Ausbruch der Erkrankung sich in den inneren Organen bilden; teils stellen sie die Vorstufen der Geschlechtsformen (Gametozyten) dar. Ihre Teilungsprodukte, und nur diese werden ins periphere Blut hinausgespült; sie sind es, welche die Erythrozyten befallen und zur Weiterentwicklung in dem Überträger, der Zecke, bestimmt sind. Die Überschwemmung des Blutes mit diesen kleinen Gamonten ist eine so massenhafte, daß manchmal bis zu 90% der Erythrozyten von ein und mehr Parasiten befallen sind. Gut mit jener Auffassung Gonders stimmt auch die Tatsache überein, daß diese Gamonten, mit dem Blut eines kranken Tieres auf ein frisches Rind selbst in großen Mengen überimpft, niemals die Krankheit übertragen: sie vermögen sich eben im kreisenden Blute nicht zu vermehren, erst in dem Magendarmkanal der Zecke geht die Entwick-

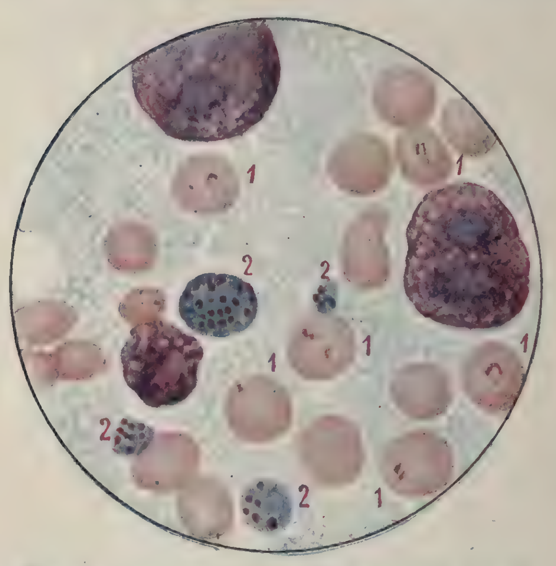


Fig. 45. Theileria parva; sog. Kochsche Kugeln.

lung weiter; diese ist uns nur in kleinen Bruchstücken bekannt (Ookineten Gonders).

Dagegen ist es in letzter Zeit Meyer und Theiler gelungen. eine Infektion mit den Blutformen dadurch zu erzeugen, daß sie die Schizonten, also die Kochschen Plasmakugeln, überimpften. Anfänglich hatten sie nur dann Erfolg, wenn sie ganze Milzstücke in die Bauchhöhle des Rindes einführten; später konnten sie auch mit grob zerriebenem Milzbrei, in eine Vene eingeführt, Infektion erzeugen. Die in dem Milzbrei enthaltenen Plasmakugeln können sich also in den Organen des Impftieres weiter bis zum Gamontenstadium, das ins Blut übertritt, entwickeln.

Am sichersten läßt sich die Infektion durch Zecken (Rhipicephalus appendiculatus, simus, evertsi, nitens und capensis) erzeugen.

Auch die Tatsache, daß die Theilerien nach Ablauf des akuten Krankheitsstadiums für immer aus dem peripheren Blute verschwinden, läßt sich dann verstehen, wenn man die Blutformen des Parasiten als ein Stadium auffaßt, das ausschließlich zur Überleitung des Parasiten in den neuen Wirt (Zecke) zu dienen bestimmt ist, im kreisenden Blute aber bald abstirbt. Deshalb ist es auch nicht möglich, Zecken durch Ansetzen an ein Rind, das die akute Infektion überstanden hat, infektiös zu machen (Theiler).

Klinischer Verlauf: Wird ein Rind durch Ansetzen von Zecken (am besten in die Ohren, die dann mit Leinenbeuteln überzogen werden) infiziert, so vergehen etwa 12 (10—20) Tage, bis die Temperatur plötz-

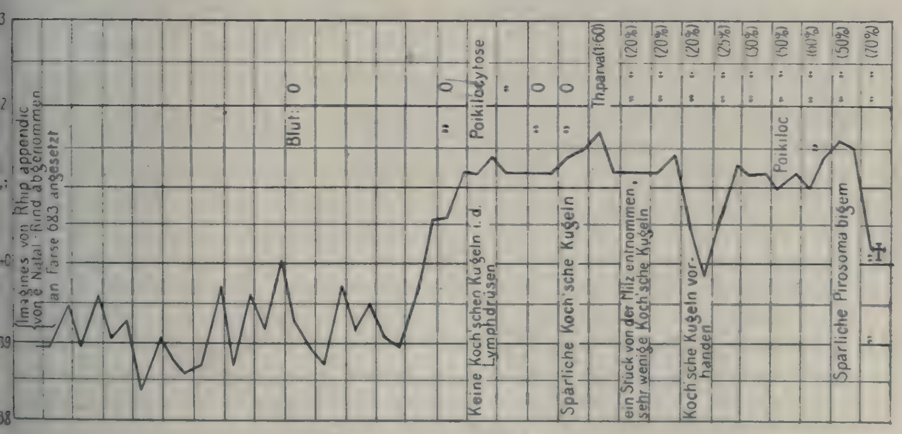


Fig. 46. Küstenfieber.

lich in die Höhe geht. Das periphere Blut bleibt noch mehrere Tage parasitenfrei; punktiert man dagegen eine Lymphdrüse, z. B. am Bug, so kann man schon früh die charakteristischen Kochschen Kugeln finden. Dies ist die zuverlässigste diagnostische Methode. Außer den Zeichen einer schweren Allgemeininfektion (Fieber, Mattigkeit, Tränen der Augen, Nasenausfluß, starke Abmagerung) treten keine für die Krankheit typischen Erscheinungen auf; die Erythrozyten sind, im Gegensatz zum Texasfieber, kaum vermindert, Hämoglobinurie fehlt. Der Tod erfolgt gewöhnlich nach 13 Tagen unter den Erscheinungen der Herzschwäche (Lungenödem).

Bei der Autopsie fallen neben Schwellung der Milz und der Lymphdrüsen in Niere und Leber stecknadel- bis haselnußgroße gelbliche, von Hämorrhagien umsäumte Herde auf: Infiltrate mit massenhaften Kochschen Kugeln, also Entwicklungsstellen der Schizonten. In allen Organen kommen Hämorrhagien vor; in der Schleimhaut des Labmagens führen sie zur Bildung kleiner Geschwüre. Die Todesursache ist meist Lungenödem.

Übersteht ein Tier die Erkrankung, was günstigsten Falles in 5—20% eintritt, so ist es dauernd immun, ohne, wie bei den Pirosomosen, Parasitenträger zu bleiben.

Epidemiologisch wichtig ist weiterhin die Tatsache, daß eine weibliche Zecke, die vor der Eiablage die Parasiten von einem akut kranken Tiere aufgenommen hat, diese nicht auf die Nachkommen vererbt. Saugt eine Larve von Rhipicephalus appendiculatus an einem kranken Tier, so vermag sie im Nymphenstadium die Krankheit hervorzurufen, nicht aber in dem darauffolgenden Imagostadium; die Zecke hat durch einmaliges Blutsaugen alle Krankheitserreger abgegeben, sie hat sich „gereinigt".

Wie wird die Krankheit in einer durchseuchten Herde, die also nur aus immunen, parasitenfreien Tieren besteht, ständig aufrecht erhalten? Einmal durch die nach dem Erlöschen der Epizootie geworfenen Kälber, von denen ein großer Teil zugrunde geht; die überlebenden sind immun. Zweitens durch neu zugekaufte Tiere aus nichtdurchseuchten Gebieten.

Demnach muß die Prophylaxe der Krankheit sich folgender Methoden bedienen:

Erstens kann man während des dem Seuchengang folgenden Jahres alle Kühe im Stall werfen lassen und die Kälber ein Jahr lang im Stalle halten. Neue Tiere dürfen nicht in die Herde eingestellt werden. In dieser Zeit ist die infizierte Zeckengeneration auf der Weide sicher abgestorben.

In Ländern, wo große Weideflächen zur Verfügung stehen, kann man zweitens durch planmäßigen Wechsel der Bestockung die Seuche zum mindesten einschränken. Beim Ausbruch des Küstenfiebers werden alle noch nicht fiebernden Tiere auf eine frische Weide B getrieben; die bisherige Weide A, auf der die bereits infizierten Tiere allmählich absterben, wird gesperrt. Auf B gehen die im Inkubationsstadium zugeführten Tiere zugrunde, und die infizierten Zecken, die von A mitgebracht wurden, fallen innerhalb von 25 Tagen ab. Darnach sofort neuer Weidewechsel nach C ohne Gefahr neuer Fälle. Weide A und B aber dürfen mindestens 15 Monate nicht mehr von Rindvieh beweidet werden; bis dahin sind sicher alle Zecken, die den Krankheitskeim aufgenommen hatten, abgestorben. In diesen 15 Monaten können die Weiden unbeschadet von Pferden oder Schafen begangen werden. Diese Maßregeln setzen eine exakt arbeitende Veterinärpolizei voraus; in Südafrika haben sie sich bereits bewährt. — Zeckenbäder werden die Vernichtung der Überträger unterstützen.

Nach den neueren Untersuchungen Theilers besteht auch Aussicht, zu einer praktisch verwertbaren Immunisierungsmethode zu gelangen. Die bereits erwähnte Injektion von zerkleinerten Organen, welche Kochsche Kugeln enthalten, in die Blutbahn führt nur in einem mäßigen Prozentsatz der Fälle zu schweren Erkrankungen,

in vielen Fällen tritt nur leichte oder keine Erkrankung ein, und ein beträchtlicher Prozentsatz der Tiere scheint dadurch Immunität zu erwerben. Weitere Ergebnisse müssen abgewartet werden.

Therapeutisch hat die letzte Zeit keine Fortschritte gebracht; Trypanblau hat gegenüber Theileria versagt. —

Nach alledem muß der Parasit des Ostküstenfiebers als Theileria parva von den Pirosomen getrennt werden. Manche Momente weisen auf eine gewisse Verwandtschaft mit den Malariaplasmodien hin, speziell mit dem Plasmodium der Tropica.

Der Theileria parva des Ostküstenfiebers sehr ähnlich ist

Theileria annulata,

von den Entdeckern Dschunkowsky und Luhs unzweckmäßig als „tropische“ Piroplasmose der Rinder bezeichnet. Denn sie ist bisher nur im Kaukasus, aber niemals in den Tropen beobachtet. Es handelt sich ohne Zweifel um eine vom Ostküstenfieber verschiedene Erkrankung: sie ist durch Blutüberimpfung übertragbar; im Verlauf der Fieberperiode entwickelt sich hochgradige Anämie; die pathologisch-anatomischen Veränderungen decken sich nicht, wenn auch manches Gemeinsame, z. B. die Hämorrhagien und Ulcera in der Schleimhaut des Labmagens vorhanden ist.

Die Krankheit scheint auf die Kaukasusländer beschränkt zu sein.

Anaplasma marginale.

Hiermit bezeichnet Theiler Gebilde, welche meist im Anschluß an Infektionen mit Pirosoma bigeminum und mutans im Blute südafrikanischer Rinder auftreten. Es handelt sich um kokkenähnliche runde Gebilde, welche meist am Rand, aber auch innerhalb der roten Blutkörperchen liegen und manchmal in 50% der Erythrozyten zu sehen sind. Sie färben sich mit Romanowsky-Giemsa in einem eigentümlich bläulichen Rot, ein distinkter Plasmateil ist an ihnen nicht zu sehen.

Theiler gibt an, durch Übertragung durch Boophilus decoloratus auch reine Infektion mit Anaplasma marginale erzielt und nach einer Inkubationszeit von 27—32 Tagen eine Krankheitsform, die der Infektion durch Pirosoma mutans sehr ähnlich ist (Burennamen: „Gallziekte“), erzeugt zu haben.

Diese Formen wurden offenbar schon von Smith und Kilborne in Nordamerika, von Knuth in Südamerika und von anderen Autoren gesehen und zum Teil als Entwicklungsstadien des Pirosoma bigeminum aufgefaßt.

Die Anschauung, die u. a. auch Schilling-Torgau eingehend begründet, daß es sich beim „Anaplasma“ um Folgezustände der durch die Pirosomeninfektion oder eine andere Noxe erzeugten Anämie, um Regenerationserscheinungen an den Erythrozyten handle, scheint mir durch Theilers Beobachtungen nicht widerlegt.

Trypanosen.

Allgemeiner Teil.

Unter den tropischen Seuchen haben in den letzten Jahren die Schlafkrankheit des Menschen und die Tsetsekrankheit der Nutztiere wegen ihrer großen wirtschaftlichen Bedeutung die Aufmerksamkeit auch der Laienkreise auf sich gelenkt.

Die Erreger dieser Krankheiten, die pathogenen Trypanosomen (*το τρύπανον*, der Bohrer), gehören innerhalb der Ordnung der Protozoën zur Klasse der Mastigophoren. Die gemeinsamen Merkmale derjenigen Formen, die wir im Blute spontan infizierter Tiere bzw. des Menschen beobachten, sind: ein sehr biegsamer, spindelförmiger Leib von 12—35 Mikra Länge, dem entlang ein flossenartiger Saum, die undulierende Membran, verläuft. Diese setzt sich über das zugespitzte Ende des Körpers hinaus in eine freie Geißel fort. Diese ganze Körperstruktur gestattet eine sehr lebhafte Beweglichkeit. Im gefärbten Präparat setzt sich der spindelförmige Protoplasmaleib deutlich ab von dem stark gewellten Saum der undulierenden Membran. In ihrem freien Rande liegt eine stark gefärbte Fibrille eingebettet, der sogenannte Randfaden, der sich über das spitze (vordere) Körperende hinaus als freie Geißel fortsetzt. Im gegenüberliegenden, mehr abgestumpften (hinteren) Ende ist der Randfaden gleichsam verankert an der sogenannten Geißelwurzel, dem Blepharoplasten. Dieser ist ein echter Kern mit einer Kernmembran, einem Innenkörper („Karyosom") und einer Kernsaftzone. Er teilt sich mitotisch und stellt offenbar das Zentrum für die Bewegung des Randfadens und der Geißel dar („Kinetonukleus"). Etwa in der Mitte des spindelförmigen Körpers liegt der größere Hauptkern, der gleichfalls ein Karyosomkern ist, sich mitotisch teilt und als Zentralorgan der vegetativen Funktionen aufgefaßt wird („Trophonukleus"). Das Protoplasma ist wabenartig (alveolär) strukturiert, häufig auch von Granulis durchsetzt, die nach Swellengrebel aus Volutin bestehen. Die undulierende Membran besteht aus einer von dem eigentlichen Körperplasma verschiedenen Substanz, dem Periplast (Rosafärbung bei Romanowsky-Färbung). Die Parasiten leben frei im Blutplasma. Endoglobuläre Stadien sind für Tryp. lewisi von Carini und für Schizotrypanum von Chagas beschrieben worden; von anderen pathogenen Trypanosomen fehlen noch solche Beobachtungen.


Fig. 47. Ein Trypanosoma, schematisiert.

Die Vermehrung der Trypanosomen im Tierblut geschieht durch Längsteilung: der Körper des Tieres verbreitert sich, dann teilen sich die beiden Kerne. Aus dem neugebildeten Kinetonukleus wächst dann die neue Geißel hervor (s. Fig. 48 u. 49). Wenn die neue Geißel annähernd die Länge der alten erreicht hat, so spaltet sich der Leib, vom Geißelende beginnend, in zwei Hälften (Fig. 50), die schließlich nur mehr an einem Ende zusammenhängen [Fig. 51] (Vortäuschung von Querteilung). Schließlich reißt auch noch diese Verbindung durch,

die Teilung ist beendet. Beim Tryp. lewisi der Hausratte (Fig. 52) kommt auch eine „multiple“ Teilung in 4, 8, 12, 16 und mehr kleine Flagellaten (Blepharoblast geißelwärts vom Hauptkern, Typus: Crithidia [Fig. 53]) vor.

Geschlechtlich differenzierte Formen (im biologischen Sinne) scheinen schon im kreisenden Blute vorhanden zu sein (Prowazek).

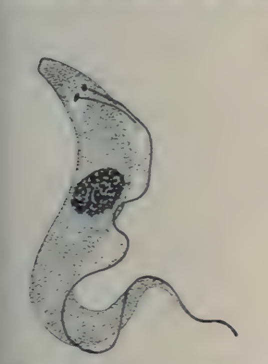


Fig. 48. Trypanosoma brucei, Beginn der Längsteilung.

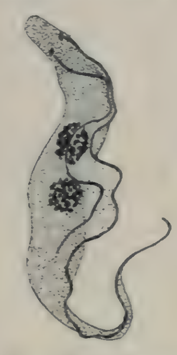


Fig. 49. Trypanosoma brucei, Längsteilung, 2. Stadium.

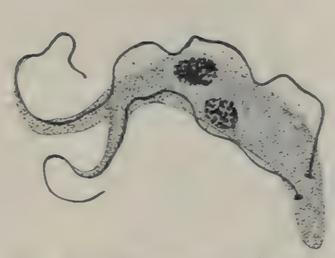


Fig. 50. Trypanosoma brucei, Längsteilung. 3. Stadium.

Die weitere Entwicklung der pathogenen Trypanosomen spielt sich, mit Ausnahme des Tryp. equiperdum (Beschälseuche), im Darmkanal von Insekten und in dessen Anhängen ab. Doch besitzen wir noch keinen völlig klaren Überblick über den Zusammenhang der bei den verschiedenen Überträgern gefundenen Formen, es

Fig. 51.

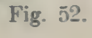
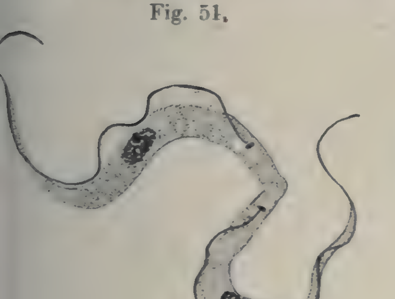


Fig. 52.



Fig. 53.





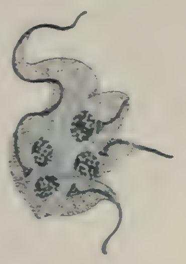


Fig. 51. Trypanosoma brucei, Längsteilung, 4. Stadium.
Fig. 52. Trypanosoma lewisi.
Fig. 53. Trypanosoma lewisi, sog. „multiple“ Teilung.

fehlt noch der rote Faden, der uns durch dieses Gewirr leiten könnte. Namentlich wird das Verständnis dadurch erschwert, daß nicht selten Mischinfektionen mit anderen Flagellaten im Darm dieser Insekten vorkommen; so z. B. findet sich im Darme der Glossina palpalis häufig ein Entwicklungsstadium der Trypanosomen des Krokodils (Tryp. grayi). Sicher ist, daß sich im Darm der „Tsetsefliegen“ (Glossinen s. unten), welche trypanosomenhaltiges Blut gesogen haben, Formen entwickeln, deren Morphe von der der Blutformen wesentlich abweicht

und nach Analogieschlüssen auf geschlechtliche Differenzierung hinweist(Koch, Kleine [Fig. 54, 55 u. 56]); daß später Formen entstehen, die wieder den im Blute vorhandenen sehr ähnlich sind (Fig. 57). Auch von anderen Trypanosomenarten sind die Entwicklungsformen in Darm, Speicheldrüsen und Hypopharynx von Glossinen gefunden worden (Bruce, Roubaud u. a.). —

Novy und Mac Neal haben zuerst Trypanosomen (lewisi) in künstlichen Kulturen gezüchtet; die pathogenen Trypano-

Fig. 54. Fig. 54 a. Fig. 56. Fig. 55.

Fig. 54, 55 und 56. Entwicklungsstadien des Trypanosoma gambiense aus dem Darm von Glossina palpalis.

somen wachsen nur ganz ausnahmsweise außerhalb des lebenden Organismus.

Als Nährboden wird folgendes Substrat verwendet: Extrakt aus 125 g Rindfleisch in 1000 g Wasser, hierzu 20 g Agar, ebensoviel Pepton, 5 g Kochsalz, 10 ccm Normal-Sodalösung. Der Agar wird in Mengen von ca. 3—4 cm in Reagenzröhren abgefüllt, auf 50° abgekühlt. Dann entblutet man ein Kaninchen aus der Carotis und läßt das Blut direkt in den noch flüssigen Agar spritzen (1—2 Teile Blut auf 1 Teil Agar). Schräg erstarren lassen, auf 24 Stunden in den 37° Schrank (Prüfung auf Sterilität), Impfung von 1—2 Tropfen Blut in das Kondenswasser. Die Trypanosomen (lewisi) wandeln sich in sehr mannigfaltige Formen um, die im allgemeinen dem Typus Crithidia entsprechen; Degenerationsformen sehr häufig. Verwendet man diesen Blutnährboden mit einem Zusatz von Traubenzucker, 0,5—2‰, und benutzt man zur Aussaat Trypanosomen, die kurz zuvor die Fliege passiert hatten, also erst seit einigen Generationen von Tier zu Tier unmittelbar übertragen wurden, so kann man wohl sehr starke Vermehrung der mit der ersten Aussaat eingebrachten Trypanosomen beobachten, aber es ist mir bisher nicht gelungen, Subkulturen zu erzielen. Nur Novy und Mac Neal haben bisher in der Züchtung pathogener Trypanosomen in einer Serie von Subkulturen Erfolge gehabt.



Fig. 57. Trypanosoma aus der Proboscis einer Glossina palpalis.

Die Übertragung folgender Trypanosomen erfolgt durch den Stich blutsaugender Insekten: a) Tryp. lewisi durch Hämatopinus spinulosus, die Rattenlaus (betr. Flöhe s. unten); b) Tryp. brucei durch Glossina palpalis und morsitans, die sogenannte Tsetsefliege; Tryp.

gambiense durch Glossina palpalis und morsitans; Tryp. congolense durch Glossina palpalis und morsitans; Schizotrypanum cruzi durch Conorrhinus megistus.

Für die Surra (Tryp. evansi) in Indien und das Mal de Caderas (Tryp. equinum) in Südamerika ist die Übertragung durch irgendein blutsaugendes Insekt zum mindesten sehr wahrscheinlich, wenn auch nicht erwiesen.

Daneben kommt nun nach den Untersuchungen Minchins, Stricklands und Nöllers bei Tryp. lewisi die Übertragung durch die Fäzes eines blutsaugenden Insekts, des Rattenflohs (Ceratophyllus fasciatus) in Betracht. Nöller konnte zeigen, daß man durch Aufstreichen der Fäzes eines Flohes, der vorher an einer infizierten Ratte gesogen hatte, auf die Maulschleimhaut einer gesunden Ratte diese infizieren kann Es erscheint also auch für andere Trypanosen die Möglichkeit gegeben, daß die Erreger in den Darm anderer stechender Insekten (Stomoxys, Tabanus, Hämatopota, Culiciden, Zecken) übergehen, sich dort entwickeln und dann mit den Fäzes ausgeschieden werden können. Diese werden dann von den Tieren von der schmerzenden Stichstelle abgeleckt und so die Infektion weiter verbreitet. Diese neue Möglichkeit ist jedenfalls auch bei den pathogenen Trypanosomen zu berücksichtigen.

Eine direkte Übertragung von parasitenhaltigem Blut, Schleim oder ähnlichem kommt bei der Beschälseuche der Pferde, ausnahmsweise auch bei der Schlafkrankheit in Betracht: solches infektiöses Material wird in die Schleimhaut der Genitalien geradezu eingerieben und durch kleinste Epithelverluste können die lebhaft beweglichen Parasiten in die Submukosa und damit in die Zirkulation eindringen.

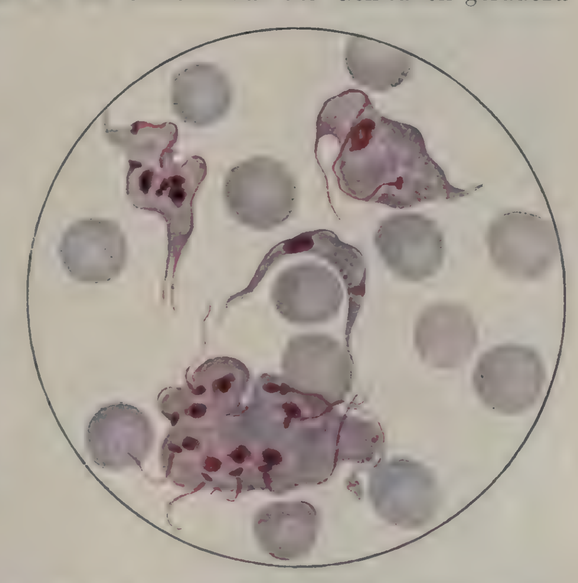


Fig. 58. Trypanosoma lewisi; verschiedene Teilungsstadien.

Eine theoretisch und vor allem praktisch wichtige Frage ist die, ob und wie sich die einzelnen Trypanosomenarten voneinander trennen lassen. Wir können unter den Säugetiertrypanosomen rein morphologisch unterscheiden:

1. Das Tryp. lewisi der Hausratte, langgestreckte spitze Form; charakteristische „multiple“ Teilungsformen (auf andere Tiere, außer auf Mäuse, nicht übertragbar; kultivierbar) [Fig. 58].

2. Tryp. theileri und verwandte Formen: sehr groß; 30—70 μ (nur beim Rind vorkommend).

3. Tryp. congolense (Schaf und Ziege): sehr klein, ca. 9—16 μ lang; hierzu gehören Tryp. nanum, pecorum und frobeniusi (Fig. 59).

4. Tryp. equinum des Mal de Caderas: der Blepharoplast ist sehr klein (bisher nur in Südamerika gefunden) [Fig. 60].

5. Schizotrypanum cruzi: Blutformen klein, schlank, mit großem Blepharoplast (nur beim Menschen und nur in Südamerika beobachtet, wird durch Conorrhinus übertragen) [s. Fig. 66, S. 1042].

Die übrigen Trypanosomen bilden eine große Gruppe, die wir als „Evansi"-Gruppe (das Tryp. evansi ist als erstes dieser Gruppe 1880 von Evans entdeckt worden) bezeichnen können; die hierher gehörigen Trypanosomen sind voneinander rein morphologisch nicht mit Sicherheit zu trennen.



Fig. 59. Trypanosoma congolense.

Um morphologisch exakte Daten zu gewinnen, zeichnet Bruce mehrere hundert Trypanosomen mit dem Zeichenapparat unter stets gleicher Vergrößerung usw. auf, mißt die Länge, trägt die gefundenen Zahlen in ein Quadratnetz ein (Abszisse: Länge in Mikra, Ordinate: Zahl der Individuen gleicher Länge) und erhält so eine Kurve. Vorläufig sind seine Kurven an Passagetieren gewonnen; sie müssen von spontan infizierten Tieren entnommen sein, da Tierpassagen die Größe der Trypanosomen beeinflussen können.

Verfasser konnte zeigen, daß die Maße der Trypanosomen im Verlaufe der Infektion selbst bei einem Tier so großen Schwankungen unterliegen können, daß diese ganz wohl zur Trennung in verschiedene Arten Anlaß geben könnten. Die Brucesche Methode wird also nur ganz ausnahmsweise, z. B. bei Tryp. nanum-congolense, zur Artentrennung genügen.

Da also die Form, Größe usw. der Parasiten zur Artentrennung nicht genügende Anhaltspunkte gibt, so müssen noch andere unterscheidende Merkmale herangezogen werden:

a) Der Übertragungsmodus.

Mit Hilfe dieses Unterscheidungsmerkmales lassen sich abtrennen:

Fig. 60. Trypanosoma equinum.

6. Tryp. equiperdum, der Erreger der Beschälseuche der Equiden, wird durch den Deckakt übertragen (kommt in Europa, Nordafrika, Nord- und Zentralamerika vor).

7. Tryp. evansi, der Erreger der indischen Surra, festgestellt in Indien und Ostasien, in Westafrika und (?) in Zentralamerika. Überträger noch fraglich, keinesfalls aber Glossinen, die nur in Afrika zu finden sind.

Von der „Evansi"-Gruppe bleibt nun noch übrig die „Brucei"-Gruppe (Tryp. brucei, Erreger der Nagana oder Tsetsekrankheit, Bruce 1895): alle hierher gehörigen Trypanosomen werden durch Glossinenarten („Tsetsefliegen") übertragen.

b) Die Pathogenität. Diese Gruppe teilt sich in Arten, die nur für Tiere pathogen sind, und eine solche, die auch für den Menschen pathogen ist. Diese letztere ist:

8. Tryp. gambiense Dutton 1901, mit der Varietät Tryp. rhodesiense (s. Fig. 62, S. 1035 und Fig. 64, S. 1038).

Um zu entscheiden, ob ein Trypanosoma für den Menschen pathogen ist, wird man die Tatsache heranziehen, daß menschliches

Normalserum, den betreffenden Trypanosomen beigemengt und mit ihnen einem empfänglichen Tiere einverleibt, die Infektion verhindert. Daß Tryp. gambiense in der Tat menschenpathogen sei, ist unter anderem durch mehrere Laboratoriumsinfektionen erwiesen; daß aber Trypanosomen, welche in allen übrigen Punkten (s. unten) mit Tryp. gambiense übereinstimmen, sich doch in diesem wichtigsten Punkte anders verhalten können, haben vor allem die schönen Selbstversuche von Taute erwiesen. Englische Forscher, an ihrer Spitze Bruce selbst, hatten so gut wie ausschließlich auf Grund morphologischer Vergleiche (s. oben) erklärt, Tryp. brucei und Tryp. rhodesiense (vel. gambiense) seien identisch. Taute ließ frische, im Laboratorium gebrütete, also trypanosomenfreie (s. unten) Glossina morsitans zuerst an Tieren, die mit jenen fraglichen Trypanosomen spontan oder experimentell infiziert worden waren, saugen. Als diese Fliegen dann infektiös wurden, ließ er sie auch an sich selbst saugen: alle Versuchstiere erkrankten, er selbst blieb gesund. Damit ist der Beweis erbracht, daß die Reaktion des Menschen (bzw. seines Serums) das ausschlaggebende Kriterium ist, ob wir ein menschenpathogenes Trypanosoma vor uns haben oder nicht. Die Trennung zwischen Tryp. gambiense (und Varietäten) und dem Tryp. brucei (und Varietäten) muß aufrecht erhalten bleiben.

c) Die Pathogenität für eine Tierart, die Nichtpathogenität für eine andere ist keine so konstante Eigenschaft, daß sie berechtigen könnte, eine Artentrennung allein auf Grund dieser Tatsache vorzunehmen. Das Tryp. lewisi, das bisher als ausschließlich für Ratten infektiös angesehen wurde, ist von Roudsky und Delanoë auf Mäuse übertragen worden. Tryp. pecorum, das sich in Uganda vom Rind nicht direkt auf Meerschweinchen hatte übertragen lassen (Bruce), war nach der Versendung nach Paris (Rattenpassagen) für Meerschweinchen sehr virulent geworden (Laveran, von Bruce bestätigt). In der freien Natur kommt noch hinzu, daß als Überträger die Glossinen wirken, also ganz neue, noch unbekannte Faktoren mit hinzutreten.

Nach Abtrennung des Tryp. gambiense bleiben noch die übrigen afrikanischen Tiertrypanosomen. Um auch sie in Arten zu trennen, hat man verschiedene Momente mit herangezogen.

d) Laveran legt besonderen Wert auf die Methode der „kreuzweisen Impfung“: ein Tier (meist verwendet er Rinder, Ziegen oder Schafe), welches die Infektion mit dem Trypanosomentypus A überstanden hat, wird mit dem zu untersuchenden Typus X nachgeimpft. Erkrankt das Tier neuerdings mit positivem Blutbefund, so ist X von A verschieden; im anderen Falle ist X gleich A. — Die neueren Versuche von Ehrlich, Mesnil u. Brimont und Braun u. Teichmann zeigen die Bedeutung der Serumfestigkeit der Trypanosomen. Ohne hier näher darauf einzugehen, muß betont werden, daß Laverans Versuche mit Stämmen angestellt sind, die lange im Laboratorium fortgezüchtet wurden, also serumfest geworden sein können, daß also die Trennung der zahlreichen Arten Laverans nicht akzeptiert werden kann. Ich fasse also Tryp. togolense, Cazalboui, pecaudi, vivax, suis, montgomeryi, elephantis, caprae, uniforme und somaliense als Varietäten einer Art: nämlich des

9. Tryp. Brucei — Bruce 1895 — auf (Fig. 61).

Pathogenese: Aus dem bisher Gesagten geht bereits deutlich hervor, daß die Gruppe der pathogenen Trypanosomen eine Reihe von Formen umfaßt, die in bezug auf Pathogenität, auf die Fähigkeit die verschiedensten Wege der Übertragung einzuschlagen u. a. m., eine große Mannigfaltigkeit aufweisen. Ich muß mich hier darauf beschränken, nur diejenigen Punkte aus der Pathogenese der Trypanosen herauszugreifen, welche im Hinblick auf praktische Fragen der Therapie und Bekämpfung von Bedeutung sind.

Der akute Anfall wird offenbar durch gelöste Toxine, die von den Parasiten ausgeschieden werden, verursacht; doch ist es bisher noch nicht gelungen, diese experimentell nachzuweisen oder zu isolieren. Bei einigen Protozoenkrankheiten, z. B. der Malaria, ist die Produktion dieser hypothetischen Toxine an die Teilung der ungeschlechtlichen Formen geknüpft. Neben diesen „paroxysmalen" Toxinen müssen wir aber auch noch andere wirksame Stoffe annehmen, welche im Körper der Parasiten enthalten sind. Leber hat sie zuerst bei Trypanosomen durch ihre Wirkung am Kaninchenauge nachgewiesen: Keratitis nach Injektion unter die Bindehaut. Die Parasitenleiber wirken, in vorsichtiger Weise abgetötet, als Antigene, auf deren Einverleibung der Tierkörper mit der Bildung parasitizider Antikörper reagiert (bei Trypanosomen durch Braun u. Teichmann und Verfasser nachgewiesen).

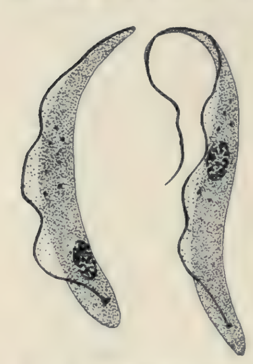


Fig. 61. Trypanosoma brucei.

Schon die Tatsache, daß Trypanosomen außerhalb des Tierkörpers in Kulturen serienweise sich fortpflanzen lassen (s. oben), beweist die hohe Anpassungsfähigkeit dieser Organismen. Ein weiteres Phänomen dieser Art tritt auf, wenn im Verlauf einer Trypanose Rezidive entstehen (Nagana, Schlafkrankheit). Es läßt sich dann zeigen, daß die Trypanosomen, welche das Rezidiv verursachen, ihren biologischen Charakter wesentlich geändert haben. Sie sind fest geworden gegen die Antikörper, welche sich im Verlaufe des vorausgegangenen Anfalls entwickelt und diesen zum Abschluß gebracht hatten. Ein Serum, welches nach dem Anfalle entnommen wurde und das, mit den Parasiten des Ausgangsstammes einem empfindlichen Tiere einverleibt, diese stark zurückhält, wirkt auf die Trypanosomen, die das Rezidiv verursachen, gar nicht oder nur schwach ein. (Noch exakter als bei den Trypanosomen läßt sich diese Antikörperbildung nachweisen bei der Rekurrensinfektion der Ratte, s. diese.) Wir haben in solchem Falle das Phänomen der Toleranz vor uns: es zirkulieren im Blute Antikörper gegen die Krankheitserreger (des Ausgangsstammes) und gleichzeitig diese Krankheitserreger selbst (des Rezidivstammes), welche gegen jene Antikörper fest sind (Mesnil, Ehrlich). Von ihrer Virulenz (d. h. wenn sie auf ein frisches, empfängliches Tier übertragen werden) brauchen diese Parasiten nicht das geringste eingebüßt zu haben.

Wie gegen die Antikörper des Serums, so können die Trypanosomen auch gegen Arzneistoffe Festigkeit erwerben: unter der

wiederholten Einwirkung von Dosen, welche zu gering sind, um sämtliche Parasiten abzutöten, entwickeln sich allmählich Parasitenstämme, welche von jenem Arzneimittel fast oder überhaupt nicht mehr beeinflußt werden. Die Lehre von den arzneifesten Stämmen ist von Ehrlich und seiner Schule in weitgehender Weise ausgebaut; eine genauere Schilderung würde den Rahmen dieses Buches aber überschreiten.

Nach den Untersuchungen von Braun u. Teichmann und des Verfassers sind die in den Körpern der Trypanosomen enthaltenen „Endoantigene", welche die Anregung zur Antitoxinbildung geben, sehr labil, durch Erwärmung über 45° werden sie zerstört, ebenso durch viele chemische Substanzen, während andere chemische Körper, z. B. Brechweinstein, zwar die Parasiten abtöten, die Antigene aber nicht schädigen. Auch das Trocknen bei niederer Temperatur zerstört sie nicht. Braun u. Teichmann und Verfasser haben darauf Immunisierungsverfahren gegründet, die zur Zeit in Afrika erprobt werden. Versuche mit den Seris so immunisierter Tiere zeigen, daß sich Antigene aus Ausgangsstämmen und aus Rezidivstämmen wesentlich verschieden verhalten.

1. Die afrikanische Trypanose des Menschen, die Schlafkrankheit.

Erst mit der Erschließung Zentralafrikas hat die Schlafkrankheit der Neger, die von der Westküste her bereits seit mehr als 100 Jahren gut bekannt war, ihre große Bedeutung erlangt; auch diese Seuche ist mit dem Vordringen der „Kultur" in bisher verschonte Gebiete (Uganda) verschleppt worden.



Fig. 62. Trypanosoma gambiense.

Was diese Krankheit vor anderen auszeichnet, ist ihr strenges Gebundensein an das tropische Afrika, ihr exquisit chronischer Verlauf, der sich über Jahre erstrecken kann; ferner die vorwiegende Beteiligung des Zentralnervensystems und endlich der sicher tötliche Ausgang unbehandelter Fälle.

Der Erreger, das Tryp. gambiense, ist morphologisch nicht von dem Tryp. Brucei zu unterscheiden (Fig. 62). Biologisch kommt hierfür die bereits erwähnte Tatsache in Betracht, daß Tryp. gambiense, mit menschlichem Serum gemischt und Mäusen eingespritzt, in seiner Entwicklung nicht gehindert wird. Über seine Umwandlung in der Glossina palpalis s. S. 1029.

Die klinischen Erscheinungen sind wenig typisch, mit Ausnahme des letzten Stadiums. Die Inkubationszeit beträgt nach dem Stich einer infizierten Fliege ca. 10 Tage, dann setzt ohne vorausgehenden oder nur mit leichtem Frost Fieber mäßigen Grades, Kopfschmerz und allgemeine Abgeschlagenheit ein, kurz ein einem leichten Malariaanfalle ähnliches Gesamtbild, das nach 2—4 Tagen wieder verschwindet. Nach einer Pause von mehreren Tagen, selbst Wochen, tritt ein neuer, ganz ähnlicher Anfall auf, und so wiederholen sich in unregelmäßigen Zwischenräumen leichtere und schwerere Attacken.

Allmählich bemerkt der Kranke eine Anschwellung aller oberflächlichen Lymphdrüsen, die namentlich am Halse und Nacken stark hervortreten. (Fig. 63). — Ein weiteres Symptom, das beim Weißen natürlich leichter zu beobachten ist als beim Farbigen, ist ein Erythem, das in den tieferen Schichten der Haut sitzt, durch eine wahrnehmbare Ektasie der Hautkapillaren bedingt und ganz unregelmäßig in Form und Ausdehnung ist. Es dauert gewöhnlich etwa 14 Tage, blaßt allmählich ab und ist vollkommen reizlos. — Wichtig ist ferner eine ziemlich regelmäßig vorkommende Pulsbeschleunigung bis zu 140 Schlägen pro Minute. Das nach Kerandel benannte Symptom einer abnormen Schmerzhaftigkeit der tiefen Muskelgruppen, z. B. bei leichten Stößen, scheint nicht in allen Fällen aufzutreten. Subjektiv bestehen außer Kopfschmerz und Druck auf der Brust kaum nennenswerte Beschwerden. In diesem ersten Stadium des „Trypanosomenfiebers" machen die Infizierten nur zur Zeit der Temperatursteigerung den Eindruck von Kranken; in der Zwischenzeit sind sie anscheinend gesund und voll arbeitsfähig. Dieses Stadium dauert so lange, bis die Trypanosomen ins Zentralnervensystem eingedrungen sind und dort schwerere Veränderungen gesetzt haben; deshalb kann es schon nach wenigen Wochen in das zweite übergehen, es kann aber auch mehrere Jahre dauern, wie alte Beobachtungen von Guerin z. B. an Sklaven in Westindien zeigen, die 7 Jahre nach Verlassen der afrikanischen Heimat an Schlafkrankheit erkrankten und starben.



Fig. 63. Schwellung der Nackendrüsen bei einem mit Tryp. gambiense infizierten Neger. Nach Koch.

In diesem zweiten Stadium treten Erscheinungen von seiten der nervösen Zentralorgane hervor. Die Kranken fallen ihrer Umgebung auf durch Reizbarkeit, zänkisches Wesen, sie lärmen und toben, werden aggressiv, so daß manchmal Zwangsmaßregeln notwendig werden. Oder aber es tritt gleich von Anfang an zunehmende Stumpfheit, Gleichgültigkeit gegen die Umgebung und eine ungewöhnliche Schlafsucht ein. Bald schlafen die Kranken ununterbrochen, sie sind selbst zum Essen nicht mehr wach zu halten, sie kommen in der Ernährung herunter, pflegen ihre Haut nicht mehr, sekundäre Infektionen von Dekubitalgeschwüren aus, oder Pneumonien sind häufig und führen schließlich zum Tode. Auffallend ist im Gegensatz zu anderen Trypanosen, daß Anämie nur wenig hervortritt. Dieses zweite Stadium pflegt gewöhnlich nur einige Wochen bis wenige Monate zu dauern.

Der Sektionsbefund ist bei unkomplizierten Fällen sehr gering: hochgradige Abmagerung, Anämie gewöhnlich nur mäßigen Grades; Leptomeningitis sehr verschiedener Intensität von leichtem entzündlichen Ödem bis zu ausgedehnter Eiterung. Milz und Leber nicht konstant vergrößert (Komplikation mit Malaria). Der einzige konstante Befund ist eine kleinzellige Infiltration in der Umgebung

der Gefäße der Hirnsubstanz, manchmal Wucherung der Neuroglia und der Kapillarendothelien.

Die Diagnose der Schlafkrankheit kann namentlich in den ersten Stadien nur auf Grund des Nachweises der Trypanosomen gestellt werden. Wohl die einfachste und verbreitetste Methode ist die Untersuchung des Blutes im dicken Tropfen (s. S. 1046). Die Trypanosomen werden allerdings durch das langsame Gerinnen und Eintrocknen der Blutschicht oft stark deformiert, doch müssen die beiden Kerne und der Randfaden stets deutlich zu erkennen sein.

Eine zweite, sehr wertvolle Methode ist die der Drüsenpunktion. Die Nackendrüsen, besonders die am vorderen Rande des Musc. cucullaris, sind in den meisten Fällen so vergrößert (bohnen- bis halbwalnußgroß), daß sie zwischen zwei Fingern hinreichend fixiert und die Spitze einer auf einer Pravazspritze aufgesetzten Kanüle in die Substanz eingestochen werden kann. Ein Gehilfe zieht den Stempel auf; beim Herausziehen der Nadel sprüht dann ein Tropfen des Drüsensaftes in die Spritze hinein. Ausspritzen, frisch (Beweglichkeit!) oder gefärbt untersuchen.

Die Lumbalpunktion kann einerseits direkt zum Nachweis der Trypanosomen dienen, andererseits haben Broden u. Rodhain gezeigt, daß im Liquor cerebrospinalis die Zahl der weißen Blutkörperchen, speziell der Lymphozyten, bis auf 1000 und 1200 pro Kubikmillimet. vermehrt sein kann (normal fünf pro Kubikmillimeter). In besonderen Fällen (Erfolg der Therapie) wird der Tierversuch herangezogen werden (Affen, Makakus rhesus, erhalten 20 ccm Blut frisch aus der Armvene entnommen intraperitoneal. Infektion innerhalb von 14—30 Tagen.)

Die Therapie der menschlichen Trypanosomiasis hat dann günstige Aussichten auf Erfolg, wenn der Kranke im ersten Stadium zur Behandlung kommt. Vom Atoxyl und Arsenophenylglyzin ist erwiesen, daß es von den Zellen des Gehirns und Rückenmarks überhaupt nicht aufgenommen wird. Dies dürfte wohl der Grund dafür sein, daß Trypanosomen, die in den Liquor cerebrospinalis eingedrungen sind, von Arsenikalien nicht mehr erreicht werden. Man muß also so früh als möglich und so energisch als möglich behandeln. Denn bei einer „verzettelten“ Behandlung droht die Gefahr der Entstehung arzneifester Stämme.

Am meisten hat bisher das Atoxyl (das englische Präparat Soamin ist fast identisch damit) Anwendung gefunden; von der deutschen Kommission wurde es in Dosen von 0,4—0,5 g subkutan an je zwei aufeinander folgenden Tagen, und zwar in 14tägigen Abständen, angewendet; dadurch lassen sich die gefürchteten Erblindungen vermeiden. Die Behandlung muß mindestens 4 Monate lang fortgesetzt und nach einigen Wochen wiederholt werden. Frühfälle können auf diese Weise geheilt werden.

Andere Arsenikalien sind vielfach verwendet worden: Arsenophenylglycin, Auripigment (As_2S_3) u. a. Sie leisten nicht wesentlich mehr als Atoxyl. Nach neueren Berichten von Rodhain bewährt sich in frühen Fällen auch das Salvarsan gut.

Schon von Anfang an hatte Ehrlich eine kombinierte Behandlung mit Arsenikalien und Farbstoffen empfohlen. Speziell geeignet sind Tryparosan und Trypoflavin (Ehrlich). Von besonders gutem und anhaltendem Erfolge sind intravenöse Injektionen von

Tartarus stibiatus gewesen, eventuell kombiniert mit Atoxyl. Er wird in Dosen von 0,1 g in die Venen eingespritzt und diese Behandlung wird etwa 10 Tage fortgesetzt, dann wird eventuell mit Atoxyl abgewechselt.

Bemerkenswert ist, daß Fälle, die in Rhodesia oder Nyassaland akquiriert, also durch den Stich von Gloss. morsitans infiziert wurden, der Behandlung mit den bekannten Mitteln fast gar nicht zugänglich sind; sie besitzen eine natürliche Resistenz gegen Arsenikalien oder Antimon.

Tryp. rhodesiense. 1910 haben Stephens und Fantham einen Fall von Schlafkrankheit bei einem Europäer beobachtet, der ein besonderes Interesse beanspruchte. Die Infektion war im Luangwatal (Rhodesia) erfolgt, wo keine Gloss. palpalis vorkommt, sondern nur Gloss. morsitans und fusca. Die Trypanosomen, welche auf Ratten übertragen worden waren, zeigten bei vielen Exemplaren die Eigentümlichkeit, daß der Hauptkern innerhalb des sehr gedrungenen, plumpen Körpers sehr nahe, manchmal sogar hinter dem Blepharoplast lag (Fig. 64). Ferner war der Stamm viel virulenter für die gewöhnlichen Versuchstiere als es bei Tryp. gambiense bisher beobachtet wurde. Menschliches Serum, das eine Gambienseinfektion bei der Maus nicht beeinflußt, wirkt gegen Tryp. rhodesiense — so nannten die beiden Liverpooler Autoren die neue Art — sowohl präventiv wie auch kurativ, wenn auch nicht immer gleich stark (Laveran). Es handelt sich hier um eine gut charakterisierte Varietät des Tryp. gambiense; denn die klinischen Erscheinungen sind bei Infektionen mit Tryp. rhodesiense die gleichen wie bei typischen Gambienseinfektionen; höchstens verlaufen jene gewöhnlich schneller als diese und sind schwerer medikamentös zu beeinflussen.

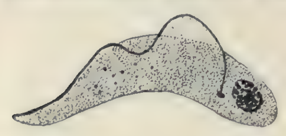


Fig. 64. Trypanosoma rhodesiense.

Der Überträger des Schlafkrankheitserregers ist in erster Linie Gloss. palpalis. In den letzten Jahren ist aber auch eine große Zahl von Fällen von Trypanose beobachtet worden, die außerhalb des Verbreitungsgebietes der Gloss. palpalis erworben wurden. Auf Grund der Versuche von Taute, Kinghorn u. Yorke muß auch Gloss. morsitans als Überträgerin des Tryp. gambiense (und rhodesiense) bezeichnet werden.

Die Glossinen haben im allgemeinen Ähnlichkeit mit unseren Stubenfliegen (Fig. 65). Unterscheidungsmerkmale sind der gerade nach vorne gerichtete Rüssel, in dem der eigentliche Stechapparat eingeschlossen ist; und die Haltung der Flügel beim Sitzen (wie die Klingen einer geschlossenen Schere). Gloss. palpalis ist auffallend dunkel gefärbt, die letzten sieben Glieder der Hinterbeine sind ganz schwarz. Gloss. morsitans ist heller, das Abdomen ist sehr deutlich gebändert. Gloss. palpalis lebt ausschließlich in der Nähe von Wasserläufen oder Seen, und verläßt das Ufergebüsch oder die dichten, feuchten Bananen- oder Ölpalmenhaine nur auf kurze Strecken. Gloss. morsitans und andere Arten dagegen kommen auch in wasserarmen Savannen vor.

Alle 8—10 Tage gebiert das Weibchen eine weiße Larve von ca. 5 mm Länge, die schnell dunkelbraun und hart wird und sich in lockere trockene Erde einwühlt; daraus geht nach ca. 1 Monat ein

geflügeltes Insekt hervor. Ihre Vermehrung ist also eine schwache; doch sind die Fliegen manchmal geradezu in Schwärmen vorhanden. Der Stich ist wenig schmerzhaft.

Epidemiologie: Wo keine Glossinen, da keine Schlafkrankheit: die Krankheit ist auf Afrika und einige Westafrika vorgelagerte Inseln beschränkt.

Bei der Schlafkrankheit müssen wir unterscheiden zwischen Endemien und Epidemien. Auch diese Krankheit folgt nämlich der allgemeinen Regel, daß sie da, wo sie seit langer Zeit endemisch herrscht, wie z. B. im westlichen Sudan, in vereinzelten Herden oder nur in sporadischen Fällen auftritt. Aber von solchen endemischen Herden ausgehend, oder in Gebieten, wo die Krankheit bis dahin unbekannt war und neu eingeschleppt wurde, kann sie ganz plötzlich wieder in Form schwerer Epidemien sich ausbreiten. Die Schlafsucht der Neger ist schon zu



Fig. 65. Glossina palpalis, ca. 7mal vergrößert. Nach Dönitz.

Beginn des 19. Jahrhunderts als an der ganzen Westküste entlang endemisch verbreitet beschrieben worden. In den 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts scheint sich am Ugué (französischer Kongo) und am Unterlauf des belgischen Kongo ein epidemischer Herd entwickelt zu haben. Und von diesem ausgehend hat die Krankheit in den letzten zwei Jahrzehnten eine starke epidemische Verbreitung gefunden. Es hängt dies offenbar mit der zunehmenden Erschließung des Hinterlandes des Kongo zusammen. Länder, die sich früher feindselig gegen jeden Fremdling abschlossen (Stanley!), wurden durch den europäischen Einfluß dem Handel geöffnet. Die kleinen Flußdampfer und die Trägerkarawanen zogen in bis dahin unberührte Gebiete des Kongobeckens, mit ihnen zweifellos viele Infizierte im ersten Stadium, die als voll leistungsfähige Träger mitgingen. Die Glossinen, die im Becken des Kongo und an den zentralafrikanischen Seen überall in Mengen vorhanden sind, infizierten sich an diesen scheinbar gesunden Parasiten-

trägern und gaben zur Ausbreitung der Krankheit unter den Einheimischen Veranlassung.

Und auch bei der Schlafkrankheit sehen wir, ähnlich wie bei anderen Seuchen, z. B. der Tuberkulose, daß ihr Einbruch in ein bis dahin verschontes Gebiet von einem ganz besonders heftigen und schweren Aufflammen der Seuche gefolgt ist. In Uganda brach die Krankheit in den letzten Jahren des vergangenen Jahrhunderts aus und hat schwere Verluste hervorgerufen. 1905—1909, zu einer Zeit, wo die Krankheitswelle offenbar schon wieder im Sinken begriffen war, sind allein im Königreich Buganda 19000 Todesfälle zur Kenntnis der englischen Behörden gekommen, sicher nur ein Teil derer, die wirklich der Krankheit zum Opfer fielen. Aber auch hier ist zu beobachten, was bei allen großen Volksseuchen, z. B. der Pest in Indien, hervortritt, nämlich nach einer Steigerung eine Abnahme der Intensität der Krankheit. In Uganda war die Frequenz der Krankenlager 1906 bis 1907 1185, 1907—1908 3896, 1908—1909 1538 und 1909—1910 590. Hierzu haben wohl die von den Ärzten und Behörden getroffenen Maßnahmen beigetragen, in ihrer Gesamtheit aber — bei aller Anerkennung des Geleisteten — ist diese Abnahme doch auch wesentlich mit auf andere uns bisher noch unbekannte Ursachen zurückzuführen.

Bei einer in ihrem Verlauf so ungleichen Seuche — Fälle von wenigen Wochen Dauer wechseln mit solchen, wo die Infektion Jahre zurückliegt — ist diese Erscheinung wohl in erster Linie aus der individuellen Widerstandsfähigkeit der einzelnen Infizierten zu erklären; die wenig Widerstandsfähigen sterben rasch weg, die resistenteren Personen erkranken erst nach 1, 2 oder mehr Jahren offensichtlich.

Von Bedeutung für die Epidemiologie ist es ferner, ob es außer dem Menschen auch noch andere Wirte des Tryp. gambiense bzw. rhodesiense gibt. Duke hat vor kurzem zeigen können, daß von sieben Antilopen (Tragelaphus spekei), die auf einer seit 4½ Jahren von Menschen verlassenen Insel im Viktoria-See geschossen wurden, zwei mit einer Trypanosomenart infiziert waren, die er mit Tryp. gambiense identifiziert. Trotz der sehr eingehenden Versuche Dukes ist es für mich noch nicht sicher, daß hier Tryp. gambiense vorlag; es fehlt noch der entscheidende Versuch, menschliches Serum mit dem betreffenden Stamme gemischt, Mäusen bzw. Ratten zu injizieren. Immerhin darf man jetzt nicht mehr außer acht lassen, daß auch Antilopen (und wahrscheinlich auch noch andere Tiere, wie Rinder, Schafe und Hunde) als Zwischenwirte für Tryp. gambiense in Frage kommen können. Das gleiche gilt nach Kinghorn u. Yorke für das Tryp. rhodesiense und den Wasserbock bzw. Buschbock, Hartebeest und Warzenschwein.

Hier seien auch die Versuchsergebnisse von Bruce und seinen Mitarbeitern erwähnt, welche fanden, daß Glossinen, die an Uferstellen gefangen worden waren, an denen sich seit mehr als 3 Jahren keine Menschen mehr aufgehalten hatten, noch infektiös waren. Doch hatte sich die Zahl von Fliegen, die notwendig waren, um eine Infektion beim Affen zu erzeugen, beträchtlich erhöht (von ca. 500 auf ca. 28000!), die Infektionswahrscheinlichkeit also entsprechend verringert. Wahrscheinlich, wenn auch nicht ganz sicher, handelte es sich um Tryp. gambiense. Ist dies wirklich der Fall, so müssen diese Fliegen noch eine andere Infektionsgelegenheit haben, als allein den Menschen:

dann kommen in erster Linie Antilopen und andere freilebende Tiere, die als Quelle dienen könnten, in Betracht.

Einen starken Stoß haben die Versuche der englischen Autoren erhalten durch die Versuche von Taute (s. S. 1033). Was bei diesen für Tryp. rhodesiense und brucei gilt, kann auch für Tryp. gambiense und die Wildtrypanosomen vom Ufer des Viktoria-Nyanza gelten. Hier muß also ein „non liquet" festgestellt werden.

Bekämpfung. Nach den mitgeteilten epidemiologischen Tatsachen läßt sich der Kampf gegen die Krankheit von verschiedenen Punkten aus einleiten.

Der nächstliegende Weg ist der, alle Infizierten aufzusuchen und sie zu behandeln, so daß ihr Blut keine Trypanosomen mehr enthält, also auch keine Glossinen sich mehr an ihnen infizieren können. Seit Einführung des Atoxyls ist dieser Plan in großem Maßstabe versucht worden. Doch ist es einerseits unter afrikanischen Verhältnissen schwierig, ja vielfach, z. B. am Tanganjika-See, unmöglich, die Infizierten alle zur Behandlung heranzuziehen, andererseits besitzen wir auch kein Mittel, ihr Blut mit Sicherheit dauernd zu „sterilisieren". Immerhin ist der Einfluß, den die ausgedehnten Arbeiten der Krankenlager am Viktoria-See, auf deutscher wie auf englischer Seite, auf die Herabminderung der Zahl der Infektionsquellen hatten, nicht gering anzuschlagen.

Eine andere, aber auf dem gleichen Prinzip basierte Methode ist hauptsächlich von den Engländern am Viktoria-See und in Uganda geübt worden: sie nahmen die am See und nahe den Flüssen wohnenden Schwarzen weg und siedelten sie landeinwärts in fliegenfreien Distrikten an. Das Fahren entlang den Seeufern wurde streng verboten. Eine solche, aufs tiefste in das Leben der Eingeborenen einschneidende Maßregel — Fischer müssen zu Ackerbauern werden! — kann nur da durchgeführt werden, wo der Einfluß der Weißen auf die Eingeborenen bereits sehr weit eingedrungen ist und von energischen Eingeborenen-Fürsten gestützt wird. Unter anderen Verhältnissen, wie sie gewöhnlich in Afrika vorliegen, ist ein solches Verfahren nicht diskutabel.

Ein weiteres Bedenken gegen diese Methode liegt in der jahrelang dauernden Infektiosität der Fliegen (s. oben) und in der eventuellen Persistenz der Infektion in Antilopen usw. Solange noch andere Infektionsquellen neben den Menschen vorhanden sind, werden diese zur Erhaltung der Ansteckungsmöglichkeit genügen.

Die zweite Methode einer Bekämpfung zielt darauf ab, die Glossinen zu vernichten bzw. zu vertreiben. Wie erwähnt, ist Gloss. palpalis an Wasser gebunden, braucht aber auch gleichzeitig Schatten, also Pflanzenwuchs. Das Abholzen der Uferränder und das Ausroden des Schilfes macht diese Stellen zu Brutplätzen ungeeignet und die Glossinen verschwinden, wie Koch zuerst angegeben hat. Dieses Verfahren ist in großem Maßstabe von der deutschen Kommission angewendet worden und mit ganz unzweideutigem Erfolg. Allerdings ist die erste Abholzung sehr mühsam, da sie eine sorgfältige sein muß, und mehrere Jahre hindurch müssen diese Stellen wieder und wieder überarbeitet werden. Am besten ist es, wenn die Eingeborenen sofort darauf Farmen von Erdnuß, Bohnen, Erbsen oder Süßkartoffeln, also niedrigwachsenden Pflanzen anlegen; weniger geeignet ist das von den Engländern angebaute Citronellagras. Die zur Arbeit ver-

wendeten Farbigen dürfen nur aus verseuchten Gegenden genommen und müssen unter ärztlicher Kontrolle gehalten werden.

Wie die Gloss. morsitans, die ja nicht so sehr vom Wasser abhängt wie Gloss. palpalis, etwa zu bekämpfen wäre, ist noch nicht hinreichend untersucht.

Es wird im Einzelfalle Sache des Arztes sein, eine oder alle Methoden anzuwenden, wie dies s. Zt. am Tanganjika-See geschah. Dort wurden die Kranken von Ärzten und zuverlässigen (?) farbigen Angestellten aufgesucht, die Diagnose gesichert und dann eine ambulatorische Behandlung mit Atoxyl eingeleitet. Gleichzeitig sind alle Beamten und Ärzte, die viel im Lande umher kommen, dauernd damit beschäftigt, die „Palpaliskarte", d. h. die Nachweise des Vorkommens der Schlafkrankheitsfliege, zu vervollkommnen. Überall da, wo die Palpalis festgestellt wird, zuerst an allen Flußübergängen, Fähren, Märkten usw. wird die Abholzung durchgeführt. Auch hier schien, wenigstens in einzelnen Gebieten, der Erfolg sich fühlbar zu machen.

Vielfach wird eine oder die andere Methode, je nach den lokalen Verhältnissen, in den Vordergrund gerückt werden müssen. Vor allem aber ist ein intensives Zusammenarbeiten der Ärzte und Verwaltungsorgane notwendig, soll überhaupt ein Erfolg erzielt werden.

Was der Krieg von all diesen mühsam errungenen Erfolgen übrig gelassen hat, wird die Zukunft lehren.

2. Schizotrypanum cruzi (südamerikanische Trypanose des Menschen).

Die Entdeckung dieser Trypanose des Menschen ist insofern lehrreich, als sie auf dem umgekehrten Wege wie gewöhnlich gelang: Chagas fand 1907 zuerst die Entwicklungsstadien im Darm des Überträgers (Conorhinus megistus) und erst später, nachdem Cruz die Infektiosität der mit Flagellaten behafteten Conorhinus für Affen nachgewiesen hatte, die zugehörigen vegetativen Stadien beim Menschen.

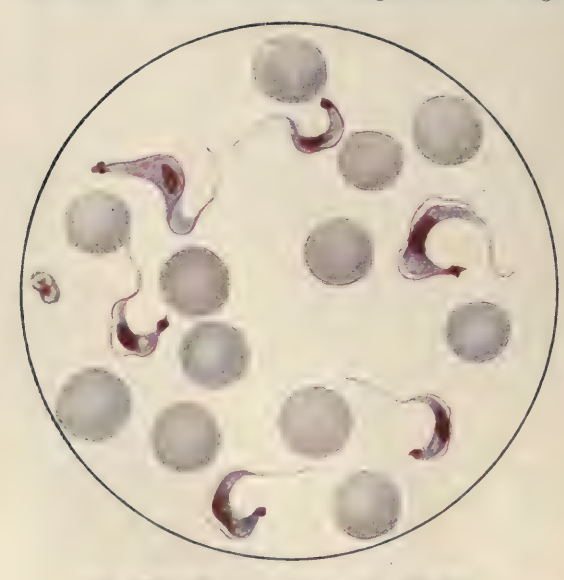


Fig. 66. Trypanosoma cruzi, im Blut.

Die Trypanose Chagas' unterscheidet sich, soweit sich dies aus der bisher vorliegenden Literatur beurteilen läßt, von allen übrigen Trypanosen dadurch, daß die Infektion des Blutplasmas mit den typischen Trypanosomen und die durch diese verursachte Toxinämie an Bedeutung zurücktritt

gegen das Eindringen der Parasiten in Zellen der verschiedensten Organe und die dadurch bedingten Schädigungen. Die Pathogenität des Schizotrypanum cruzi beruht in erster Linie auf seiner Eigenschaft als Zellparasit. Auch in dieser Beziehung tritt die Übereinstimmung mit Leishmania donovani einerseits, mit Theileria parva andererseits hervor: auch diese Protozoen parasitieren in gewissen Stadien in Organzellen.

Der Parasit macht, im Gegensatz zu den Trypanosomen, im warmblütigen Wirte eine sehr vielgestaltige, in all ihren Phasen noch keineswegs geklärte Entwicklung durch, in welcher wiederholte Schizogonien eine bedeutende Rolle spielen.

Die Form, unter welcher man das Schizotrypanum im Blute der kranken Menschen und der Versuchstiere findet (Fig. 66), ist diejenige typischer Trypanosomen von durchschnittlich 20 Mikra Länge; in Trockenpräparaten liegt der Blepharoblast fast stets nahe dem Hinterende des Körpers und ragt sehr oft seitlich über dessen Kontur hervor. Nach Chagas geht diese Form hervor aus kleinen endoglobulären Parasiten, die sich in den roten Blutkörperchen bis zum Trypanosomenstadium entwickeln sollen (Fig. 67, *1*, *2* u. *3*). Chagas unterscheidet, namentlich auf Grund der Kernstruktur, männliche und weibliche Formen. (Analogie mit den im peripheren Blut zirkulierenden Gameten der Theileria parva.) Die Vermehrung geht nun aber nicht wie bei den Trypanosomen durch Längsteilung, sondern durch Schizogonie vor sich: Einrollung der Trypanosomen, Abrundung, wiederholte Teilung und Ausbildung neuer kleiner Trypanosomen. Dieser Entwicklungskreis wird neuerdings von Aragao nicht als zu Schizotrypanum gehörig anerkannt. Die Schizogonie spielt sich in den Kapillaren der Lunge frei im Blutplasma ab. Daneben aber geht — und auf diesem Wege scheint die Mehrzahl der Bluttrypanosomen zu entstehen — eine Schizogonie innerhalb von Organzellen vor sich: in Endothelzellen der Lungen (Hartmann) und in den Muskelzellen des Herzens, in den willkürlichen Muskeln, im Gehirn (Neurogliazellen), in den Drüsenzellen der Thyreoidea, des Hodens usw. (Chagas u. Vianna, Mayer und Rocha Lima) bilden sich langgestreckte Nester, bestehend aus kleinen ovalen Körperchen mit rundlichem Haupt- und stabförmigem Neben-

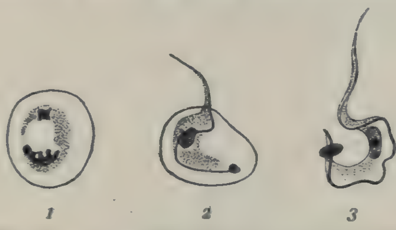
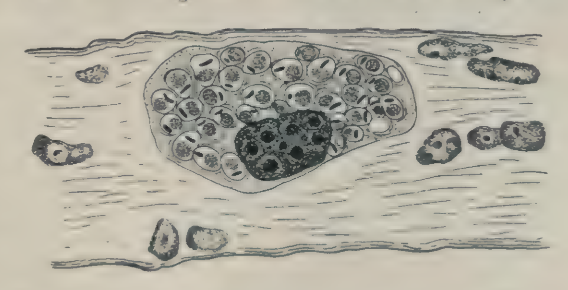


Fig. 67. Entwicklungsformen des Schizotrypanum cruzi *Chagas*. *1* endoglobuläre Form. *2* Umwandlung in ein Trypanosoma. *3* Trypanosomen aus dem Blut von Kranken und von Versuchstieren. Nach Chagas.


Fig. 68. Nest von Trypanosoma cruzi in einer Herzmuskelfaser. Nach Vianna.

kern, die also ganz den Leishmanien ähnlich sind (Fig. 68). Diese Körperchen wandeln sich dann in Trypanosomen um. Die Wirtszelle wird aufgebraucht bzw. zerstört, in der Umgebung entsteht eine reaktive Entzündung, die in späteren Stadien zur Sklerose führen kann. Demnach ist die Infektion mit Schizotrypanum beim Menschen hauptsächlich eine lokale Zellerkrankung, die je nach ihrer Lokalisation auch verschiedene Krankheitsbilder hervorrufen muß (s. unten).

Die weitere Entwicklung spielt sich im Darm von Conorhinus megistus ab, einer großen Wanzenart Südamerikas (Fig. 69). Ob eine Befruchtung hier stattfindet, steht noch nicht fest. Die mit dem Blute aufgenommenen Trypanosomen runden sich ab, teilen sich lebhaft und verwandeln sich in kleine Flagellaten (Crithidia-Formen). In den Speicheldrüsen von Conorhinuslarven sind kleine Trypanosomen gefunden worden, welche wohl die die Infektion vermittelnden Formen sein dürften. Aber auch mit dem Darminhalt von Conorhinus gelang es, Versuchstiere zu infizieren; die zur Übertragung geeigneten Formen sind also schon im Darm fertig gebildet.


Fig. 69. Conorhinus megistus, ca. 2mal vergrößert.

Die Kultur der Blutformen auf Novy-Agar gelingt unschwer. Die dabei sich entwickelnden Formen entsprechen den Crithidien aus dem Darm des Conorrhinus.

Klinik: Chagas beschreibt eine akute Form, die man gewöhnlich bei Kindern im ersten Lebensjahr zu sehen bekommt. Es ist eine schnell verlaufende Infektion in erster Linie der Drüsen, und zwar vorwiegend der sogenannten Drüsen mit innerer Sekretion: Schwellung der Lymphdrüsen und besonders der Schilddrüse, der Milz und Leber, Schwellung des Gesichts, die unter dem palpierenden Finger das Gefühl der Krepitation hervorruft, Fieber, Ergüsse in die serösen Höhlen, Meningo-Encephalitis. Der Ausgang ist häufig tödlich, vielfach aber geht das akute in das chronische Stadium über. Dann tritt ein Zustand ein, der dem Myxödem gleicht, wobei die Vergrößerung der Thyreoidea (Kropf) besonders auffällt.

In anderen sehr zahlreichen Fällen ist die Muskulatur des Herzens der Hauptsitz der Parasitennester; dann tritt Arrythmie, leichte Erregbarkeit des Herzens, die sich in Extrasystolen äußert, auf; Todesfälle in Asystolie sind nicht selten.

Die Lokalisation des Parasiten, vorwiegend in den nervösen Zentren, bedingt die nervöse Form: Paralysen, spasmische Kontrakturen, choreiforme Bewegungen. Stets sind diese Erscheinungen bilateral. Parallel damit geht eine langsame Verblödung der Kranken. Das Krankheitsbild ist demnach sehr vielgestaltig.

Für die experimentelle Infektion sind bisher Affen, Meerschweinchen, Hunde, Ratten und Mäuse als empfänglich ermittelt worden. Bei ihnen tritt Fieber, Abmagerung, Anämie, allgemeine Drüsenschwellung und Keratitis auf. Bei einem in Meerschweinchen weitergezüchteten Stamm sind Heilungen nicht selten.

Epidemiologie. Die Erkrankung ist auf das Verbreitungsgebiet des Conorhinus megistus, also, soweit bisher bekannt, auf Brasilien (Minas Geraes, Bahia) beschränkt; doch beweisen Versuche von Brumpt, daß auch andere blutsaugende Insekten (Wanzen [Cimex und Rhodnius prolixus] und Zecken [Ornithodorus]) als Überträger in Frage kommen können.

Die Krankheit hat da, wo sie einheimisch ist, einen hohen epidemischen Index; sie scheint die Kinder in den ersten Lebensjahren wohl ziemlich ohne Ausnahme zu befallen; übersteht das Kind die Erkrankung, so scheint es von da ab nicht mehr unter Neuinfektion zu leiden. Ob die Erwachsenen chronische Parasitenträger sind, scheint noch nicht untersucht zu sein. Genauere Zahlen sind bisher noch nicht veröffentlicht.

Der Überträger, Conorhinus megistus, ist ein Haustier, er versteckt sich tagsüber in Ritzen und Löchern, um nachts an Menschen und Haustieren Blut zu saugen. In dem von ihm besiedelten Gebiete ist er eine wahre Plage. Die Brasilianer nennen ihn „barbeiro", da er häufig im Gesichte sticht.

Über eine Therapie beim Menschen ist bisher nichts bekannt. Die gegen Schlafkrankheit bisher angewendeten Mittel haben bei Versuchstieren versagt (Mayer und Rocha-Lima).

Die Prophylaxe wird auf die Vernichtung des Überträgers hinzielen müssen: Abtötung der Insekten durch wiederholtes Ausschwefeln oder Ausspritzen mit dem Giemsaschen Pyrethrumextrakt, Herstellung glatter Wände und Beseitigung der Schlupfwinkel für die Insekten — fromme Wünsche für die arme brasilianische Bevölkerung!

3. Nagana oder Tsetse-Krankheit.

Seit Livingstones Zeiten ist aus Südafrika eine Krankheit der Rinder, Pferde und Esel bekannt, die absolut tödlich für diese Tiere ist und durch den Stich der von den Zulus „Tsetse" genannten Fliege (Glossina) übertragen wird. 1895 untersuchte Bruce in Natal diese Krankheit und stellt den Erreger, Trypanosoma brucei, die Übertragung durch Glossina morsitans und das Vorkommen der Trypanosomen bei verschiedenen Wildarten fest.

Das Trypanosoma brucei hat eine Durchschnittslänge von 23,6 Mikra (Maximum 38, Minimum 13 Mikra). Die Variabilität ist eine sehr weitgehende; beim selben Tier können die Prozentzahlen der kurzen, mittleren und langen Formen beträchtlich schwanken. Die beigegebene Figur gibt die Extreme wieder (Fig. 70 u. 71). Auch Formen, bei denen der Hauptkern sehr nahe dem Blepharoblast liegt (Typus: rhodesiense), hat Verfasser bei einem aus einer Antilope gezüchteten Stamme gefunden. Die Vermehrung geht stets nach dem Typus der Längsteilung in zwei Individuen vor sich (s. S. 1029).

Die Angabe Viannas, daß auch bei den pathogenen Trypanosomen Schizogonien vorkommen (wie bei Schizotrypanum cruzi, S. 1043), ist bisher nicht bestätigt worden.

Die Weiterentwicklung von Tryp. brucei in der Gloss. morsitans, palpalis, tachinoides und brevipalpis folgt fast genau demselben Weg, wie die des Tryp. gambiense in Gloss. palpalis: nach Stuhlmann, Keysselitz und Mayer tritt zuerst eine Vermehrung im Hinterdarm der Fliege ein, von dort aus schreitet dann die Infektion bis zum Proventikulus (?) und bis zur Einmündung der Speicheldrüsen und distalwärts in diesen hinauf fort. Die Trypanosomen vergrößern sich, lebhafte Teilungen führen zu sehr abenteuerlichen Formen, die sich von Degenerationsformen oft nicht exakt trennen lassen. Daraus gehen einerseits große plasmareiche Trypanosomen hervor, die Koch als weibliche Trypanosomen bezeichnete; andererseits lange, sehr schmale Flagellaten, mit stabförmigem, oft in einzelne Körner aufgelösten Kern (Kochs „männliche" Formen) [s. S. 1030]. Daneben aber sind, und zwar meist in sehr großer Zahl, Flagellaten zu finden mit schmalem, bandförmigem Leib, ziemlich kompaktem langgestrecktem Kern; der Blepharoblast liegt stets von dem stumpfen Hinterende ziemlich weit entfernt, näher dem Kern. Im Rüssel endlich fand Stuhlmann kleine Flagellaten vom Typus Crithidia; ob sie die Infektion vermitteln, ist nicht erwiesen, ebenso nicht die Rolle der sogenannten amöboiden Formen im Darm.



Fig. 70. Trypanosoma brucei.

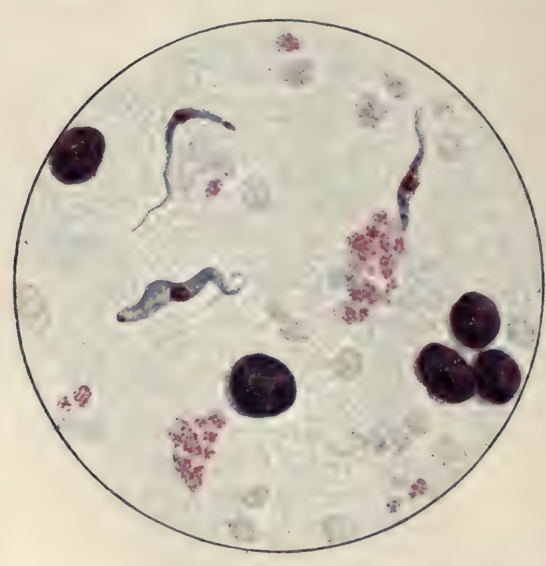


Fig. 71. Trypanosoma brucei in dicken Tropfen.

Die Infektion wird nicht auf die Nachkommen der Fliegen durch das Ei hindurch übertragen.

Die Kultur des Tryp. brucei ist viel schwieriger als die des Tryp. lewisi (s. S. 1030), ist aber Novy u. Mac Neal auf dem von ihnen angegebenen Agar gelungen. Ein wesentlicher Unterschied der so erzielten Formen von denen des Tryp. lewisi besteht darin, daß sie ihre Form beibehalten, die sie im Tierblut hatten. Die Kulturen sind anfangs (22 Tage) noch infektiös, später aber verlieren sie ihre Virulenz.

Klinik. Beim Pferd tritt etwa 7—10 Tage nach dem infektiösen Stich Temperatursteigerung, treppenförmig ansteigend, ein; das Tier ist matt, unfähig zur Arbeit. Im Blut sind die Trypanosomen zuerst wenig zahlreich, nehmen aber dann an Zahl rasch zu. Aber nach 3 bis 4 Tagen sinkt die Temperatur wieder, die Parasiten werden spärlicher, das Tier scheint sich zu erholen. Schon nach 2—5 Tagen jedoch tritt ein neuer Anfall auf, der von einer neuen Überschwemmung des Blutes mit Parasiten begleitet ist. Und so wiederholen sich Steigerungen der Temperatur und der Parasitenzahl anfänglich in ziemlich regelmäßigem, später in ganz regellosem Rhythmus. Das Tier magert allmählich ab, schließlich bis zum Skelett; die Schleimhäute sind blaß, manchmal

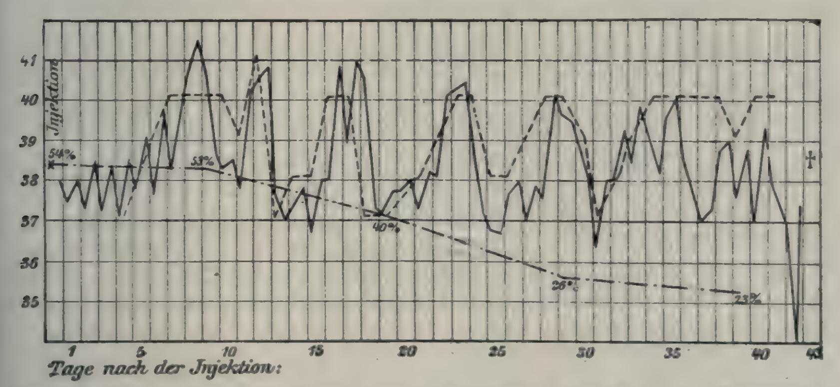


Fig. 72. Kurve eines mit Tryp. brucei infizierten Pferdes. —— Temperatur. - - - - Zahl der Parasiten im peripheren Blut. -·-·-· Hämoglobingehalt des Blutes.

leicht ikterisch. Die Abnahme der Herzkraft bekundet sich in Ödemen, die an den abhängigen Stellen, den Beinen, am Bauch und den Genitalien auftreten. Häufig sieht man in den letzten Tagen vor dem Ende Störungen der Bewegung, Schwanken der Hinterhand. Konjunktivitis, selbst Keratitis, wird beobachtet. Auffallend ist, daß die Tiere gewöhnlich bis zum letzten Tag ziemlich reichlich Futter nehmen, und trotzdem bis zum Extrem abmagern. Endlich geht das Tier unter den Zeichen allgemeiner Erschöpfung zugrunde. Die Krankheit dauert in seltenen Fällen nur wenige Tage, meist aber 4—6 Wochen und länger. Der Sektionsbefund ist sehr gering: allgemeine Abmagerung, hochgradige Anämie, Milztumor sehr wechselnden Grades; geringe Ergüsse in das Perikard, punktförmige, oft zu großen Ekchymosen konfluierende Blutungen unter den serösen Überzügen und in die Schleimhäute.

Das Rind widersteht der Infektion gewöhnlich länger. Auch hier sind Abmagerung und Anämie die am meisten hervortretenden Symptome. Die Krankheit kann sich viele Monate, selbst über ein Jahr

lang hinziehen. Doch habe ich auch Fälle gesehen, die in 14—21 Tagen tödlich endeten. Das Ergebnis der Sektion ist ganz analog dem beim Pferde.

Einen exquisit chronischen Verlauf pflegt die Infektion auch beim Esel zu nehmen: auch hier allgemeine Kachexie ohne das Hervortreten spezifischer Organerkrankungen.

Spontanerkrankungen findet man ferner beim Zebra, bei verschiedenen Antilopenarten, beim Hund, der Hyäne, beim Schwein, Schaf und bei der Ziege. Die Antilopen und wildlebenden Boviden sind sehr wenig sensibel gegen die Infektion. Allein der Mensch und die Cynocephalen sind gegen die Infektion natürlich immun.

Übertragbar ist die Nagana anscheinend auf alle Säugetiere; auch bei Vögeln (Gänsen, Hühnern) läßt sich eine, wenn auch oft nur vorübergehende Infektion erzielen. Bei den Kaninchen verläuft die Erkrankung fast stets sehr chronisch, unter den Erscheinungen schwerer Kachexie (Abmagerung, Haarausfall, Schnupfen, eiterige Konjunktivitis).

Bei Ratten und Mäusen schließt sich an die Infektion vom spontan infizierten Tier aus gewöhnlich eine Erkrankung, die 10, 20 Tage und länger dauert. Impft man nun dieses Material in Passagen von Maus zu Maus, so tritt allmählich eine Steigerung der Virulenz ein, bis schließlich die Tiere schon in 2 bzw. 5 Tagen zugrunde gehen. Solche „hochgetriebenen" Stämme haben dann im Verlaufe der Passagen ihre Virulenz für die Ausgangstierart beträchtlich geändert, fast stets vermindert (Martini).

Pathologie: Daß die pathogene Wirkung auf dem Vorhandensein von toxischen Substanzen, Ausscheidungsprodukten der Trypanosomen, beruht, geht unter anderem aus dem Verlauf der Infektion bei Kaninchen hervor: im Blut dieser Tiere sind die Trypanosomen meist sehr spärlich vorhanden, trotzdem geht das Tier unter schwerer Kachexie zugrunde. Diese Toxine wirken in erster Linie auf die blutbildenden Organe; die Regeneration der Erythrozyten wird geschädigt. Sie erzeugen Fieber, und verhindern den normalen Umsatz der Nährstoffe.

Neben diesen Stoffwechselprodukten der Trypanosomen, die am intensivsten während der lebhaften Teilungsperioden in Wirksamkeit treten, lassen sich besonders bei Nagana Stoffe nachweisen, die in den Leibern der Parasiten enthalten sind und, wenn diese sich auflösen, als Antigene wirken. Ihre Existenz ist durch einen Versuch von Leber erwiesen, der durch Injektion abgetöteter Parasiten unter die Konjunktiva des Kaninchenauges eine parenchymatöse Keratitis hervorrufen konnte. Über die Antikörper, welche bei Nagana durch Kleine und Möllers, Levaditi und Mutermilch, Braun und Teichmann, und Verfasser nachgewiesen wurden, ist im allgemeinen Teil bereits das wichtigste erwähnt (s. S. 1034).

Die Feststellung, daß ein in der freien Natur gefundener Trypanosomenstamm Nagana ist, kann nur unter Heranziehung aller uns zur Verfügung stehenden Methoden gelingen. (Messung der „genuinen" Trypanosomen beim spontan-infizierten Tier, Feststellung des bzw. der Überträger, der Pathogenität für Tiere, der Empfindlichkeit gegen Menschenserum, der „gekreuzten" Immunität, Agglomeration und Abtötung durch spezifische Nagana-Sera.)

Die Übertragung findet in erster Linie durch Gloss. morsitans statt (Fig. 73). Diese in Afrika am weitesten verbreitete Tsetsefliege (16° n. Br. [Senegal] bis 28° südl. Br. [Zululand]) ist nicht, wie die Gloss. palpalis, an Orte mit hoher Luftfeuchtigkeit gebunden, sondern sie kommt auch in der lichten Baumsteppe, weit entfernt von offenem Wasser vor; doch zieht auch sie Flußufer und feuchte Stellen vor. Von der Gloss. palpalis ist sie durch die helle Färbung der Tarsalglieder des hintersten Beinpaares (mit Ausnahme der beiden letzten Glieder) und durch die sehr deutliche Bänderung des Abdomens zu unterscheiden (s. Abb. S. 1039). In ihren Lebensgewohnheiten und ihrer Fortpflanzungsweise stimmt sie mit Gloss. palpalis überein.

Diese letztgenannte ist, wie Kleine und Taute zeigen konnten, gleichfalls ein Überträger des Tryp. brucei, ebenso die große Art Gloss. brevipalpis (Koch, Stuhlmann). Es ist sehr wahrscheinlich, daß



Fig. 73. Glossina morsitans. Nach Dönitz.

dieses Trypanosoma auch noch durch andere Glossinenarten übertragen werden kann.

Übertragungen durch gewöhnliche Fliegen, die an blutenden Wunden saugen, oder durch andere blutsaugende Insekten (Stomoxys [Schuberg]) kommen vor, treten aber in Afrika ganz zurück gegenüber der natürlichen Verbreitungsweise durch Glossinen; für den Experimentator, der in Europa arbeitet, sind sie von Bedeutung.

Verbreitungsweise der Nagana: Als Bruce seine Untersuchungen begann, war es ihm klar, daß der Krankheitserreger, der sich bei den eingeführten, aber auch bei den einheimischen Haustieren fand, aus einer Quelle stammen müsse, die im Lande weit verbreitet sei, und er untersuchte deshalb das Blut von wildlebenden Tieren des „Buschs". Er fand beim Büffel, bei verschiedenen Antilopenarten und bei einer Hyäne Trypanosomen, die jenem bei spontan an „Nagana" erkrankten Pferde, Eseln usw. gefundenen Parasiten völlig glichen und beim Hund eine der Tsetseinfektion ähnliche tödliche Erkrankung

hervorriefen. Diese Angaben sind inzwischen von verschiedenen Autoren bestätigt und erweitert worden. Im freilebenden Wild, vermutlich auch noch in kleineren Tieren des afrikanischen Buschs haben wir die „Reservoirs" für die Tsetseinfektion zu suchen, von ihnen beziehen die Glossinen das infektiöse Material, das sie dann auf durchziehende Rinderherden oder auf die Reit- und Zugpferde des Europäers übertragen. Deshalb besteht in den wasserreichen Niederungen Zentralafrikas so gut wie keine Pferde- und Rindviehzucht, diese ist erst von größeren Höhen ab (Ruanda) oder in der Steppe (Adamaua) möglich.

Aus diesem Grunde hat das Wild für die Bekämpfung der Nagana eine ganz andere Wichtigkeit als für die Bekämpfung der Schlafkrankheit: die meisten Trypanosomen des Wildes sind sicher Tryp. brucei; daß der Schlafkrankheitserreger wirklich spontan beim Wild vorkommt, muß m. E. erst noch bewiesen werden.

Eine Bekämpfung der Nagana im großen ist mit fast unüberwindlichen Hindernissen verknüpft. Die einzige Methode, um das Wild, die Reservoirs für das Virus, zu verscheuchen, ist, große abseits gelegene Reservate zu schaffen, im übrigen Lande aber die Jagd uneingeschränkt frei zu geben. Dadurch könnte die Infektionsgelegenheit zum mindesten stark verringert werden.

Die Glossinen zu vernichten, sind wir nicht imstande, kommen doch mehrere weit verbreitete Glossinenarten in Betracht.

Nun ist es aber eine (wenn auch nicht unbestrittene) Erfahrung, daß da, wo durch dichte Besiedelung und häufige Jagden das Großwild verscheucht wird, auch die Tsetsekrankheit seltener wird. Es ist also zu hoffen, daß mit der Ausdehnung der Bevölkerung und des unter Kultur genommenen Landes eine Zurückdrängung des Wildes und damit der Tsetsekrankheit Hand in Hand gehen wird.

In erster Linie muß deshalb zur Zeit die künstliche Immunisierung der Nutztiere versucht werden, um dem schwer empfundenen Mangel an Zug- und Reittieren im tropischen und subtropischen Afrika aufzuhelfen.

Die Versuche von Braun und Teichmann an kleinen Tieren, sowie des Verfassers an Pferden haben gezeigt, daß es möglich ist, diese durch Vorbehandlung mit abgetöteten Trypanosomen soweit zu immunisieren, daß ein gewisser Prozentsatz von ihnen der nachträglichen Infektion widersteht. Braun und Teichmann töten die Trypanosomen durch Trocknen bei niederer Temperatur ab, Verfasser benutzt dazu chemische Substanzen, z. B. Brechweinstein, der in Lösung 1:1500 die Trypanosomen in 2 Stunden sicher abtötet, ohne die Antigene zu zerstören. Versuche an Pferden usw. in Afrika waren vor dem Kriege im Gange und konnten nicht mehr abgeschlossen werden. Bei diesen Bestrebungen wird auf folgender Überlegung weiter gearbeitet werden müssen: Das Jungwild, welches im Busch geworfen wird, wird wohl sicher schon in den ersten Tagen von infizierten Glossinen gestochen. Wieviele von diesen Tieren zugrunde gehen, wissen wir nicht; viele können es nicht sein, da ja sonst das Wild aussterben müßte. Die heranwachsenden und die ausgewachsenen Tiere aber sind gegen die ständig sich wiederholenden Neuinfektionen unempfindlich, weil sie die Krankheitserreger, jetzt als unschädliche Schmarotzer (Symbionten), im Blute beherbergen. Dieses Ziel muß mit künstlichen Methoden angestrebt werden.

Therapie. Bei kleinen Versuchstieren gelingt es nach verschiedenen Methoden, die Trypanosomen zum Verschwinden zu bringen, ja selbst die Tiere zu heilen. Am sichersten und in sehr kleinen Mengen wirkt hier Arsenophenylglycin (Ehrlich), aber auch andere Arsenikalien, wie Atoxyl, Arsacetin, arsenige Säure, Arsentrisulfid, ferner Tartarus stibiatus, endlich eine Anzahl von Farbstoffen (Trypanrot, Parafuchsin usw.) führen bei kleineren Versuchstieren Heilungen herbei. Bei großen Tieren aber, wie Rindern oder Pferden, sind die Resultate viel weniger günstig, denn diese sind außerordentlich viel empfindlicher gegen jene Medikamente als z. B. Ratten und besonders Mäuse. Je größer das Tier, desto niedriger liegt relativ die Dosis letalis. Hier liegen die eben noch wirksamen Dosen sehr nahe der tödlichen; der Quotient $\frac{\text{Dosis letalis minima}}{\text{Dosis efficax minima}}$ wird nahezu $= 1$.

Am meisten Aussicht hat deshalb eine kombinierte Therapie, wie sie z. B. von Laveran angegeben und von Thiroux und Teppaz (bei der „Surra" in Senegambien) als brauchbar erprobt wurde: abwechselnd intravenöse Injektionen von Brechweinstein (Dosis für das Rind bis 1 mg pro Kilo Tier; Vorsicht, da die Lösung das Unterhautzellgewebe stark reizt!) und Auripigment (Arsentrisulfid in Dosen von 15—30 g steigend, in Bolus oder Latwerge zu geben). Diese Behandlung wird in 2—3tägigen Abständen bis zu fünfmal wiederholt, dann eine Pause eingeschoben und die Serie wiederholt. Thiroux und Teppaz haben damit günstige Ergebnisse gehabt. Bei Pferden hat mir der Brechweinstein am meisten geleistet, wenn man ihn in Dosen von 0,6—0,7 mg pro Kilo einem frisch erkrankten Pferde mehrmals (dreimal) intravenös injizierte; doch kann ein abschließendes Urteil erst an größerem Material gewonnen werden. Andere Kombinationen sind bisher an großen, spontan infizierten Tieren noch nicht versucht worden.

Eine individuelle Prophylaxe, etwa durch eine Art von Kleidung für die Pferde, die Verwendung von fliegenverscheuchenden Mitteln, Fliegenleim u. a. haben sich nicht bewährt, bzw. nicht durchführen lassen. Auch das Durchtreiben der Tiere durch die „Fliegengürtel" nur bei Nacht ist kein sicherer Schutz, da die Fliegen aufgescheucht auch Nachts stechen.

Die Infektionen mit Tryp. togolense, cazalboui (Souma), dimorphon, congolense, pecorum, nanum und pecaudi (Baleri) verlaufen einander so ähnlich, daß es im Rahmen des vorliegenden Werkes wohl genügen mag, nur die Namen zu erwähnen.

Wegen ihrer abweichenden Übertragungsweise — Glossinen fehlen in Nordafrika — ist eine Krankheit „El Debab" der Pferde und Dromedare beachtenswert, die auch nach Süden über den Wüstengürtel der Sahara hinweggreift. Laveran trennt den Erreger als Tryp. soudanense von den übrigen Trypanosomen Afrikas ab. Die Krankheit ist, wie die Nagana, charakterisiert durch Anämie, zunehmende Schwäche und Abmagerung; trächtige Kamele abortieren häufig. Gelegentlich sollen Spontanheilungen vorkommen (lange Dauer der Infektion? Perioden der Besserung?).

4. Surra.

Was die Nagana für Afrika, das ist die Surra für das tropische und einen Teil des subtropischen Asiens. In einzelnen Herden etwa vom 35° n. Br. nach Süden enzootisch verbreitet, verursacht sie namentlich unter eingeführten Tieren (z. B. Hunden) oder in bisher intakte Gebiete eingeschleppt (Mauritius) schwere Epizootien.

Der wichtigste Unterschied gegenüber der Nagana ist der, daß der Erreger, Tryp. evansi, nicht durch Glossinen, die in Asien nicht vorhanden sind, übertragen wird. Nach den Untersuchungen von Rogers u. a. findet die Übertragung durch andere stechende Insekten statt, in erster Linie durch Tabaniden. Aber die Übertragung ist wahrscheinlich eine rein mechanische: die Trypanosomen vermögen sich an und in dem Saugrüssel verschiedener Insekten bis zu 14 Stunden lebend zu erhalten; wenn innerhalb dieser Zeit die Fliege an einem gesunden Tiere saugt, so können die Trypanosomen in dessen Körper übergehen und diesen infizieren. Ob auch eine Entwicklung des Trypanosoma in den Tabanus und der Stomoxys stattfindet, wie es Baldrey annimmt, ist noch nicht entschieden, da es bisher nicht gelang, diese Stechfliegen genügend lang in Gefangenschaft am Leben zu erhalten.

Das Tryp. evansi ist an Gestalt und in seinen Maßen (nach Bruce im Mittel 24,9 Mikra, Minimum 18, Maximum 34 Mikra) dem Tryp. Brucei sehr ähnlich, doch sind bei dem Tryp. evansi die kurzen plumpen Formen ohne freie Geißel wesentlich seltener. Im übrigen volle Übereinstimmung in bezug auf Kernverhältnisse, Teilung usw.

Die Kultur auf dem Novy-Agar ist sehr schwierig.

Auch vom klinischen Gesichtspunkte aus kann man die Surra Indiens mit der Nagana Afrikas identifizieren.

Die Infektion tritt spontan bei Pferden, Maultieren, Rindern, Kamelen, Elefanten und Hunden auf. Die Erscheinungen beim Pferde sind Anämie, Abmagerung und Kachexie. Gelegentlich findet sich ein urticariaähnliches Exanthem. Die Dauer der Erkrankung schwankt zwischen 6—110 Tagen (Lingard). Spontanheilungen scheinen nicht vorzukommen. Rinder halten sich viel länger und Spontanheilungen (? langdauernde Toleranz) sind nicht selten. Die Tiere magern hochgradig ab, erholen sich dann aber wieder; bei der schweren Epizootie in Mauritius kamen 70—75 % der Rinder davon, während die Mortalität unter den Pferden und Maultieren 100 % betrug. Andererseits kommen auch rapid verlaufende Fälle zur Beobachtung (Schat. Java). Die Surra der Kamele und Elefanten nimmt gleichfalls einen chronischen, mehrere Jahre dauernden Verlauf, Hunde sind sehr empfänglich, namentlich solche, die aus Europa eingeführt sind; bei ihnen treten zu den Erscheinungen der Anämie usw. noch Ödeme und Keratitis hinzu. Ziegen und Schafe erliegen der Infektion, wenn die Trypanosomen spontan erkrankten Tieren entnommen sind; verwendet man, wie Laveran, ältere Stämme, so heilt die Krankheit aus und die Tiere erwerben eine Immunität. Bei den kleinen Laboratoriumstieren ist die Erkrankung der mit Tryp. brucei sehr ähnlich. Von den im allgemeinen sehr empfänglichen Affen sind die Cynocephalen natürlich immun.

Epizootologie: Die Übertragungsweise der Surra — vorläufig kennen wir nur die rein mechanische — bringt es mit sich, daß sie sich

gewöhnlich in enzootischen Herden dauernd hält. Deshalb ist sie z. B. in Indien keineswegs gleichmäßig über das Land verbreitet, sondern es existiert im oberen Ganges- und Industal ein großer Herd, ein zweiter in Ober-Burmah und Assam, im übrigen Indien aber nur kleinere Herde.

Bei der regen Ausfuhr von Vieh aus Indien sind bereits mehrfach Verschleppungen der Seuche beobachtet worden; die schwerste Epizootie war diejenige in Mauritius 1902—1904, wo in 2½ Jahren 5000 Rinder und so ziemlich der ganze Pferdebestand von 4000 Tieren zugrunde ging. Die Natur der Krankheit wurde lange verkannt, die bereits infizierten Herden disloziert, so daß sie die Kerne neuer Herde bildeten. Da man über die Rolle der blutsaugenden Insekten nicht informiert war, so war auch nichts geschehen, um die Tiere (eventuell in mückensicheren Ställen) zu schützen.

Die Epizootie in Java 1900 aber zeigt, daß sich bei einer durch Import entstandenen Epizootie eine wirksamen Bekämpfung wohl durchführen läßt.

Voraussetzung ist, daß die Krankheit frühzeitig erkannt wird und daß die Behörde, ohne Rücksicht auf etwaige Beschwerden, energisch vorgeht. Wenn die Natur der Krankheit durch den mikroskopischen Nachweis des Tryp. evansi geklärt ist, so wird man die infizierten Herden streng isolieren, mit Hilfe des Mikroskops (wiederholte Untersuchungen!) und des Thermometers die erkrankten Tiere ermitteln und töten. Die Herde muß, wenn irgend möglich, in mückensicheren Ställen untergebracht, diese wiederholt geräuchert oder nach Giemsa ausgesprüht werden (s. S. 1006).

Schwieriger ist die Bekämpfung innerhalb der enzootischen Herde. Auch hier wird die Ermittelung und Vernichtung der infizierten Tiere an erster Stelle stehen müssen. Es wäre außerdem der Versuch angezeigt, durch therapeutische Maßnahmen das periphere Blut von Parasiten zu befreien und dadurch den blutsaugenden Insekten die Infektionsquelle zu verschließen.

Daß die Tabanus oder Stomoxys, welche an infizierten Rindern sogen, ihre Infektiosität lange bewahren, wird durch die Erfahrungen z. B. auf Java, wo die Epizootie mit der Vernichtung der infizierten Tiere erlosch, sehr unwahrscheinlich gemacht. Ebensowenig ist anzunehmen, daß noch andere Tiere den Parasiten als Reservoirs dienen.

Die Therapie hat bei der Surra günstigere Resultate aufzuweisen als bei der Nagana. Das von Laveran in die Therapie eingeführte Arsentrisulfid (Auripigment) scheint hier gut zu wirken (nach Pecaud: in 3tägigen Abständen Auripigment in Bolus von 15—30 g steigend. Fünf Gaben, dann 10—15 Tage Pause, dann zweite Behandlungsserie). Auch mit Arsenophenylglycin haben Strong und Teague in Manila nach anfänglichen Mißerfolgen gute Resultate erzielt. Besonders empfehlenswert ist die kombinierte Behandlung mit Brechweinstein und Auripigment (s. u. Nagana).

5. Dourine.

Die Beschälseuche der Pferde und Esel (Dourine) ist die einzige Trypanosomenkrankheit, welche in Europa und dem Norden von Nordamerika vorkommt. Daß sie auch gelegentlich für unsere deutsche Pferdezucht gefährlich werden kann, beweißt die Epizootie in Ostpreußen 1906, die von einer aus Rußland eingeführten Zuchtstute

ausging. Dourine existiert in Europa enzootisch in Ungarn, Spanien, Rumänien, der Türkei und in Südrußland; in Nordafrika ist sie weit verbreitet, auch in Indien kommt sie vor. In Nordamerika ist sie anscheinend häufig.

Der Erreger, Tryp. equiperdum, stimmt in seiner Morphe ganz mit dem Tryp. brucei überein.

Auch die Pathogenese zeigt eine weitgehende Übereinstimmung mit den allgemeinen Erscheinungen bei der Tsetsekrankheit: Anämie, Abmagerung, Kachexie, Ödeme der abhängigen Körperstellen. Die Dourine der Pferde verläuft noch wesentlich chronischer als die Nagana, 2—10 Monate, aber auch 1—2 Jahre kann sich die Krankheit hinziehen. Es hängt dies wohl damit zusammen, daß der Parasit nur ganz ausnahmsweise in größeren Mengen im Körper vorhanden ist. Im zirkulierenden Blute ist er oft so spärlich, daß größere Mengen (20 ccm) davon auf empfängliche Tiere (Hunde) übertragen werden müssen, um sein Vorhandensein überhaupt nachzuweisen. Eine Eigentümlichkeit der Dourineerreger ist ihre Neigung zur herdförmigen Lokalisation: an der Infektionsstelle (Präputium, Vulva) treten Ödeme, Infiltrationen und Pigmentatrophie auf (Fig. 74). Daran schließt sich eine Schwellung der Leisten- und Beckendrüsen. Später treten in der Haut Plaques auf, die offenbar von Embolien der Hautgefäße bedingt sind und so aussehen, als hätte man ein Geldstück unter die Haut geschoben. Diese Flecken können schon nach wenigen Stunden wieder verschwinden, manchmal auch tagelang bestehen bleiben; in der Punktionsflüssigkeit finden sich manchmal die Trypanosomen in größerer Zahl.



Fig. 74. Beschälseuche bei einer Stute, Schwellung der Labien, Pigmentatrophie. Nach Zwick.

Keratitis und Konjunktivitis sind in den späteren Wochen der Krankheit häufig. Ganz besonders schwer aber sind die Herdsymptome, welche vom Lumbalmark ausgehen, Paresen und selbst völlige Paraplegien der Hinterhand. Bei der Sektion finden sich in schwersten Fällen Erweichungsherde von mehreren Zentimetern Länge im Lumbal- und Sakralmark; histologisch in leichteren Fällen entzündliche Infiltration des perivaskulären Bindegewebes. Von den Versuchstieren ist das Kaninchen besonders zu lokalen Reaktionen disponiert: Ödeme,

Ulzerationen der Haut, Entzündung der Konjunktiva, der Nasenschleimhaut mit starker Sekretion. Solche herdförmige Wirkungen der Trypanosomen finden wir bei keiner anderen Trypanose mit Ausnahme der Schizotrypanose.

Eine weitere Eigentümlichkeit der Dourine liegt darin, daß sie spontan ausschließlich gelegentlich des Geschlechtsaktes übertragen wird (Beschälseuche, Mal de coit). In den Gestüten in Algier haben sich nur die zum Sprung zugelassenen Hengste bzw. Stuten wechselseitig infiziert; eine Übertragung durch blutsaugende Insekten kommt praktisch nicht vor. Der Parasit vermag, wie Versuche von Rouget u. a. gezeigt haben, eine intakte Schleimhaut (Konjunktiva, Vagina) zu durchdringen, ja selbst durch die intakte Haut einzuwandern (Manteufel). Der gleiche Infektionsmodus durch Kohabitation ist, wie erwähnt, auch bei der Schlafkrankheit nachgewiesen (Koch, Kudike).

Die relative Gutartigkeit der Dourine zeigt sich ferner darin, daß nicht bloß bei den experimentell infizierten Tieren, namentlich bei Rindern, Ziegen, auch bei Affen und Hunden Spontanheilungen vorkommen, sondern daß auch Pferde und Esel die Krankheit überstehen können. Solche Tiere sind gegen eine Reinokulation immun.

Auch die Behandlung hat bei der Dourine günstigere Aussichten als bei der Nagana. Besonders frappant sind die Ergebnisse, die Uhlenhuth und seine Mitarbeiter bei der Dourine der Kaninchen mit Atoxyl erzielte. Aber auch bei Pferden sind mit verschiedenen Methoden Heilungen erzielt worden; ich kann bezüglich der Technik auf das bei Nagana und Surra Gesagte verweisen. Bei der Dourine hat sich auch das Arsenophenylglycin gut bewährt (0.03—0,04 g pro Kilo, drei Injektionen in 15tägigen Abständen; außerdem 5 Tage nach der ersten Injektion eine Dosis von 0,01 g).

Die Diagnose der Infektion ist unter Umständen wegen der Geringfügigkeit der Erscheinungen in den ersten Wochen sehr schwierig. In Gestüten wird die Erkrankung z. B. eines Hengstes dem geschulten Personal wohl kaum lange verborgen bleiben; auf dem Lande aber, in kleineren Züchtereien, ist es sehr wohl möglich, daß ein Hengst eine große Zahl der ihm zugeführten Stuten ansteckt. Die Tiere, bei welchen eine Infektion stattgefunden haben kann, müssen dann nachträglich ermittelt und untersucht werden. Da der mikroskopische Nachweis der Trypanosomen im Blute oder in der serösen Flüssigkeit aus den Ödemen und Plaques nicht immer gelingt, wird man 100—300 ccm Blut eines verdächtigen Pferdes einem Hunde intraperitoneal injizieren und dessen Blut kontrollieren. Ferner dürfte die Agglutinationsmethode von Lange und Winkler heranzuziehen sein.

6. Mal de Caderas.

In Südamerika ist unter den Pferden, Eseln und Maultieren eine Trypanose weit verbreitet, die dort als „Mal de Caderas" („Hüftkrankheit") bezeichnet wird. Sie fügt sich dem Bilde, wie es oben von der Nagana gegeben wurde, so gut wie restlos ein. Nur wegen einiger Punkte, die sie von den übrigen Trypanosen auszeichnet, muß sie hier besonders erwähnt werden.

Das Tryp. equinum ähnelt ganz dem der Nagana, Surra usw. Doch ist der Blepharoblast hier so wenig entwickelt, daß er bei

Romanowsky-Färbung nicht als distinktes Korn hervortritt, sondern mit dem Hinterende der Geißel verschmolzen sich nicht von diesem abhebt (Fig, 60, S. 1032).

In klinischer Beziehung ist hervorzuheben, daß neben der Abmagerung und Anämie namentlich Paresen, ja völlige Paraplegien der Hinterhand die Krankheit charakterisieren; hier ist also eine große Ähnlichkeit mit der Dourine vorhanden. Nach Angaben Elmassians soll Hämaturie und Albuminurie häufig vorkommen (Kombination mit Nephritis?). Ferner wird ein Exanthem der Haut mit Haarausfall erwähnt. Ödeme der Beine usw. fehlen.

Die Krankheit läßt sich auf die meisten Warmblüter übertragen; bei Ziegen, Schafen und Rindern heilt sie aus und führt zu Immunität.

Die Übertragungsweise ist nicht bekannt; wahrscheinlich findet auch hier die Übertragung auf rein mechanischem Wege durch irgendwelche blutsaugende Insekten statt. Deshalb ist es sehr wohl möglich, daß durch infizierte Pferde die Krankheit nach einem bisher verschonten Gebiete verschleppt und dort durch solche Blutsauger verbreitet werden kann. Die daraus abzuleitenden veterinärpolizeilichen Maßregeln ergeben sich nach dem oben, z. B. bei der Surra Gesagten von selbst.

Von allen Autoren wird der Zusammenhang der Krankheit der Pferde mit Erkrankungen der in Südamerika sehr verbreiteten Wasserschweine, sogenannten Carpinchos (Hydrochoerus capibara) betont. Elmassian gibt an, daß von Zeit zu Zeit unter diesen Tieren Epizootien zu beobachten seien, und daß diesen dann Perioden gehäufter Caderaserkrankungen unter den Pferden folgen. Die Wasserschweine spielen also eine ähnliche Rolle wie die Ratten bei der Pest; sie stellen die Reservoirs des Virus dar, wie das Wild des afrikanischen Busches für das Tryp. brucei und gambiense.

Menschliches Serum tötet im Tierversuch das Tryp. equinum ebenso ab wie das Tryp. brucei.

Leishmaniosen.

Wir unterscheiden zur Zeit noch zweckmäßig zwischen der Leishmaniosis der Mittelmeerländer (Leismania infantum) und der Indiens (L. donovani). Ob sich diese Trennung aufrecht erhalten läßt, wird aber neuerdings immer mehr zweifelhaft. Als eine eigene Gruppe von Erkrankungen steht diesen beiden generalisierten Leishmaniosen die lokalisierte der Haut gegenüber (Orientbeule, L. tropica).

In Ostbengalen wurden englische Ärzte (Giles, Rogers, Ross) auf eine Krankheit aufmerksam, welche die Inder mit dem Hindustaniwort „Kala-azar", d. i. „schwarze Krankheit", bezeichnen, und die jene Forscher teils für Mittelmeerfieber, teils für chronische Malaria hielten.

Epidemiologisch ist die Krankheit deshalb beachtenswert, weil sie in Assam (Indien) nicht etwa sprungweise oder in raschem Zuge vordrang, sondern vielmehr ganz langsam, im Laufe von mehreren Jahren von Ort zu Ort kroch. Hatte sie einmal von einem Dorfe Besitz ergriffen, so wütete sie dort relativ kurze Zeit sehr schwer; bis zu 20% der Bewohner fielen ihr zum Opfer. Dann aber erlosch sie fast überall, nur einzelne endemische Herde zurücklassend. Dieses eigentümliche Verhalten ist mit der Annahme einer Verbreitung ausschließlich durch blutsaugende Insekten kaum in Einklang zu bringen. Sie ist über ganz Vorderindien und Südchina verbreitet; daß auch in Niederländisch-Indien Fälle vorkommen, ist zum mindesten sehr wahrscheinlich. Ob die aus Madagaskar und Südafrika berichteten Fälle hierher oder zu dem Verbreitungsgebiet, dessen Zentrum das Mittelmeer ist, zu rechnen sind, kann bei dem geringen Material nicht entschieden werden.

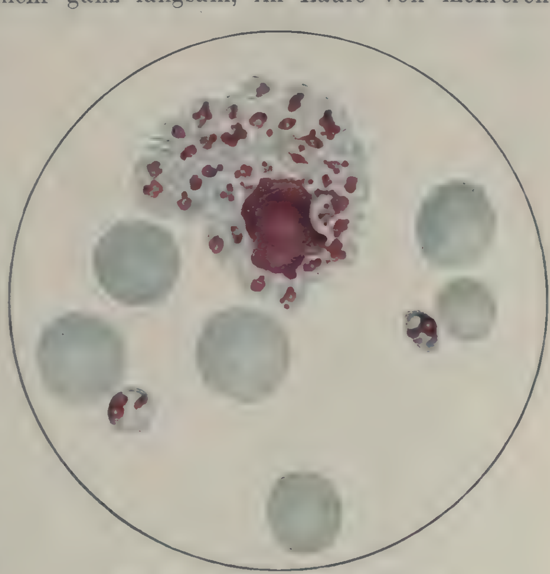


Fig. 75. Leishmania donovani.

Die Erkrankung ist klinisch charakterisiert durch unregelmäßige Fieberperioden und eine allmählich einsetzende und bis zum Tode fort-

schreitende Kachexie. Das hervorstechendste Symptom ist ein Milztumor, oft von gewaltigen Dimensionen, daher „tropische Splenomegalie“. Auch die Leber ist häufig vergrößert. Hämorrhagien aus den Schleimhäuten und unter die Haut kommen nicht selten zur Beobachtung. Komplikationen von seiten des Darmes (Enteritis) und der Lungen treten häufig hinzu und stellen oft die unmittelbare Todesursache dar. Die Krankheit dauert 6 und mehr Monate, selbst bis zu 2 Jahren, sie endet fast ausnahmslos tödlich.

Bei der Autopsie fällt neben den Zeichen der Abmagerung, der Anämie und der Herzinsuffizienz die harte, dunkelrote, mächtig vergrößerte Milz und die häufig gleichfalls vergrößerte Leber auf. Aus den mikroskopischen Bildern geht hervor, daß die Krankheit verursacht ist durch die Einwanderung der Erreger (s. u.) in die Endothelien aller Kapillaren, in erster Linie die der Milz, der Leber und des Knochenmarks, aber auch des Darmes (Ulcera).

Der Parasit ist ein ovales oder birnförmiges Körperchen, 2—3,5 μ lang, ohne Pigment, charakterisiert durch das Vorhandensein zweier Kerne, eines größeren rundlichen, und eines kleineren, stäbchenförmigen, der meist quer oder schräg zur Längsachse des Parasiten steht. In der Milz, dem Knochenmark, der Leber finden sie sich oft in ungeheueren Mengen, teils frei, meist aber in Zellen (Endothelien, Makrophagen und Phagozyten). Im kreisenden Blut findet man sie nur sehr selten, und dann in Leukozyten eingeschlossen. Sie teilen sich durch Kernzerschnürung mit nachfolgender Plasmateilung.

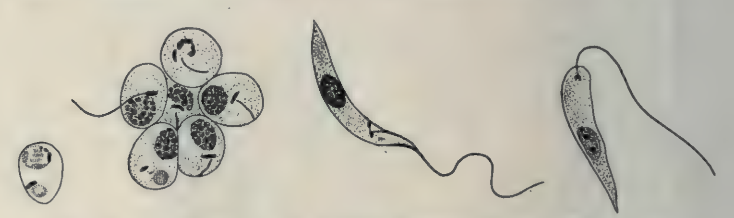


Fig. 76. Leishmanien in Kultur, Umwandlung in Flagellaten.

Daß sie den Flagellaten sehr nahe verwandt sind, geht daraus hervor, daß sie sich im Punktionssaft der Milz, dem zitronensaures Natrium zugesetzt wurde, in Flagellaten verwandeln (Fig. 76).

Der gleiche Prozeß spielt sich ab, wenn die Parasiten in den Darm des Überträgers, Cimex rotundatus, der gewöhnlichen Bettwanze, gelangen (Patton). Die dort gefundenen Flagellaten sind von den Kulturformen nicht zu unterscheiden; in Wanzen, die nicht an Kranken gesogen hatten, konnte Donovan niemals Flagellaten finden. Die Art und Weise und der Weg aber, wie diese Flagellaten aus dem Darm in den Stechapparat (Speicheldrüse ?) und damit in den neuen Wirt gelangen, ist noch nicht festgestellt.

Die Diagnose kann nur durch den Nachweis der Parasiten gesichert werden. Manchmal gelingt es im Blute innerhalb eines Leukozyten einen Parasiten zu finden; meist wird man die Milz, oder besser (wegen der Gefahr der Nachblutung) die Leber punktieren. Auch die Trepanation eines Röhrenknochens wurde empfohlen.

Die Prophylaxe wird, da es sich um eine durch Ungeziefer übertragene Krankheit handelt, in der Vernichtung dieser Ektopara-

siten, also in allgemein hygienischen Verbesserungen der Wohnungen usw. bestehen müssen. Hunde scheinen in Indien keine Träger der Leishmania donovani zu sein (s. u.).

Die Leishmaniose des Mittelmeeres

kann auch bei dem lebhaften Verkehr mit den Küstengebieten dieses Binnenmeeres für Deutschland vielleicht Bedeutung gewinnen.

Nachdem Pianese 1905 bei Fällen von Splenomegalie bei Kindern in Süditalien Leishmanien nachgewiesen, mehren sich ständig die Mitteilungen über Kala-azar bei Kindern und Erwachsenen von den Küsten und Inseln des Mittelmeeres. Dort herrscht die Krankheit in kleinen Herden, ohne bisher zu Epidemien Anlaß gegeben zu haben. Gabbi berechnet, daß in Messina und Umgegend (120000 Einwohner) jährlich etwa 200 Kinder der Krankheit erliegen. Es sind meist Kinder aus der ärmeren Bevölkerung, die in sehr ungünstigen hygienischen Verhältnissen leben.

Auch in Griechenland, Spanien, dem ägyptischen Sudan, in Arabien sind Fälle festgestellt worden, so daß sich geographisch zwischen indischer und mediterraneischer Leishmaniose keine scharfe Grenze ziehen läßt. Die Erkrankung ähnelt auch sehr dem indischen Kala-azar (Anämie, Vergrößerung der Milz und Leber, Kachexie). Sie endet meist tödlich, doch sind Spontanheilungen beobachtet.

Nicolle (Tunis) verdanken wir die Feststellung, daß diese Leishmania, von ihm L. infantum benannt, sich leichter zur Umwandlung in Flagellaten vom Typus Crithidia bringen läßt, als L. donovani, nämlich im Kondenswasser des von Nicolle etwas modifizierten Novy-Mc Neal-Blutagars (s. S. 1030) (abgekürzt N.-N.-N.-Agar).

Eine weitere wichtige Entdeckung Nicolles ist, daß eine Leishmania sich auch spontan, allerdings in seltenen Fällen, im Knochenmark und der Milz von Hunden findet, und daß der Hund durch Überimpfung des Milzsaftes von einem an Leishmania-Splenomegalie leidenden Kinde mit diesem Parasiten infiziert werden kann. Deshalb scheint der Schluß berechtigt, daß die in den Häusern der Eingeborenen lebenden Hunde das Reservoir und die Quelle der Erkrankung der Kinder darstellen. Allerdings das Experimentum crucis, eine beobachtete oder absolut anamnestisch sicher nachgewiesene Übertragung der Hunde-Leishmania auf den Menschen, fehlt. Solange dieser Beweis nicht vorliegt, muß die Frage, ob die Leishmania der Hunde überhaupt etwas mit der des Menschen zu tun hat, noch offen bleiben.

Der Überträger ist nach den Experimenten Basiles der Hundefloh (Ctenocephalus canis), in dessen Darm auch von Basile Flagellaten von Crithidiatypus gefunden wurden. Die Versuche wurden u. a. von Sergent wiederholt mit positivem Erfolg. Aber so einleuchtend auch diese Erklärung der Übertragung ist, so muß doch vorläufig offen gelassen werden, ob die zum Ansetzen der Flöhe verwendeten Hunde nicht doch schon vorher infiziert waren. Denn bei Hunden heilt die Infektion gelegentlich aus (Sergent). Und Crithidien sind neuerdings wiederholt bei Hundeflöhen nachgewiesen worden (Nöller).

Doch ist durch diese Untersuchungen der Prophylaxe ein wichtiger Fingerzeig gegeben: Hunde müssen aus den infizierten Gebieten entfernt und infizierte Häuser saniert werden.

Therapeutisch hat sich neuerdings der Brechweinstein als von günstiger Wirkung erwiesen (M. Mayer, verschiedene italienische Autoren).

Leishmania tropica.

Die Orientbeule (Aleppobeule, Oriental sore) ist in den Tropen und Subtropen weit verbreitet, nicht bloß in der alten, sondern auch in der neuen Welt. In Europa sind nur die östlichen Mittelmeerländer bis nach Süditalien durchseucht.

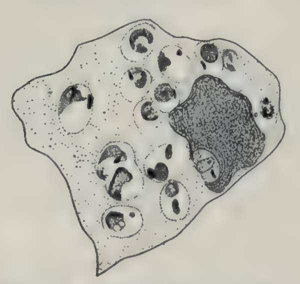


Fig. 77. Leishmania tropica, in einer Zelle eingeschlossen.

1903 beschrieb Wright die Erreger. Diese stimmen im ganzen mit der Leishmania donovani überein, sind meist rundlich und umschließen eine sich nicht färbende Vakuole (Fig. 77). Auch die Flagellaten, welche im Kondenswasser des N.-N.-N.-Blutagars (s. S. 1030) wachsen, der mit Gewebssaft aus nicht ulzerierten Beulen geimpft wurde, stimmen mit den Kulturformen der anderen Leishmanien völlig überein.

Klinisch ist zuerst ein kleiner Fleck, wie ein Moskitostich, zu sehen, der sich infiltriert, vergrößert, dann gewöhnlich ulzeriert. Die Granulationen des Geschwürsgrundes beginnen sich, nachdem das Geschwür einige Monate bestand, zu überhäuten, das Ulkus heilt mit einer eingesunkenen Narbe aus. Manson berichtet von einem Fall, bei dem zuerst ein unregelmäßiges Fieber auftrat, und erst nach 6 Monaten das Infiltrat sich bemerkbar machte. (Generalisation des Virus? Sekundäre Lokalisation in der Haut?) Ähnliches beobachtete Marzinowsky bei einem Selbstversuch.

Die Übertragung kann durch direkte Inokulation stattfinden, wenn Sekret eines Ulkus in kleine Epithelverletzungen eingerieben wird. Doch ist es nicht unwahrscheinlich, daß auch stechende Insekten (Läuse, Moskitos) eine Rolle spielen mögen.

Aus diesem letztgenannten Grunde ist auch eine Prophylaxe nicht leicht durchzuführen. Körperliche Reinlichkeit muß die erste Regel sein.

Die in Bagdad übliche Inokulation mit Geschwürssekret soll keinen sicheren Schutz gewähren; Rezidive oder Reinokulationen kommen häufig zur Beobachtung. Eine absolute Immunität kommt also keinesfalls zur Ausbildung.

Die Therapie hat mit Salvarsaninjektionen (0,4—0,6) gute Erfolge aufzuweisen (Petersen).

Amöben-Dysenterie.

Die durch Amöben verursachte Dysenterie ist für Deutschland zwar im Vergleich zu der durch Bakterien bedingten Ruhr von untergeordneter Bedeutung; aber einerseits sind Epidemien von Amöbenruhr auch in Deutschland gelegentlich beobachtet worden, so von Jürgens 1902. Andererseits kehrt doch eine von Jahr zu Jahr wachsende Zahl von Personen mit Amöben infiziert aus den Tropen und Subtropen, dem eigentlichen Verbreitungsgebiete der pathogenen Amöben, nach Deutschland zurück; ganz besonders häufig ist die Infektion bei unseren Truppen, die in Syrien, Palästina und Mesopotamien gefochten haben, zu beobachten. So dürfte wohl mancher Arzt in Deutschland Gelegenheit haben, solche Fälle zu behandeln; und für den Hygieniker ist die Frage, ob sich diese gefährliche Infektionskrankheit bei uns einnisten kann und wie ihr zu begegnen wäre, von Bedeutung.

Endemisch herrscht die Krankheit in ganz Nordafrika, greift auch nach Palästina und Syrien über. Fälle, die nach Südfrankreich eingeschleppt wurden, dürften zum Teil wohl aus Nordafrika stammen. Das eigentliche Verbreitungsgebiet aber ist der Tropengürtel in allen seinen Teilen; kaum ein Teil dieser Zone dürfte von der Krankheit verschont sein. Dieses Verbreitungsgebiet sendet seine Ausläufer nach Südafrika, Südaustralien und Südamerika vor.

Aus der Geschichte sind folgende Daten erwähnenswert: 1883 entdeckt Robert Koch in Ägypten die Dysenterieamöben im Darmgewebe des Menschen. Kartulis (1886) erzeugt durch Übertragung der Amöben auf Katzen typische Dysenterie; Schaudinn beschreibt 1903 die *Entamöba histolytica* und trennt sie von *Ent. coli;* Viereck entdeckt 1907 die *Entamöba tetragena.* Die nichtpathogene *Entamöba coli* wurde bereits 1859 von Lambl (Prag) entdeckt und 1875 von Lösch genauer beschrieben.

Die Erreger gehören nach früherer Auffassung zu zwei verschiedenen Arten der Gattung Entamöba, und zur Unterklasse der Rhizopoden (Protozoen). Am weitesten verbreitet ist die *Entamöba tetragena* Viereck, während die *Entamöba histolytica* Schaudinn zum mindesten selten ist; ja manche Forscher, neuerdings besonders M. Hartmann, sind der Meinung, daß Schaudinn vorwiegend Degenerationsformen der *E. tetragena* vor sich gehabt habe, und daß *E. tetragena* identisch mit *E. histolytica* sei. Die folgende Beschreibung unterscheidet deshalb nicht zwischen beiden Arten.

Zur Diagnose bringt man vom frisch entleerten Stuhl ein kleines Schleimflöckchen auf den Objektträger, gibt einen großen Tropfen des flüssigen Stuhles zu und bedeckt nun mit einem Deckglas; durch Absaugen der Flüssigkeit mit Fließpapier (Vorsicht, da infektiös!) kann man jeden Grad des Druckes auf das Objekt erzielen. Schon mit Vergrößerung 1:60 (Blende schließen und Kondensor heben und senken, bis günstigste Beleuchtung erzielt ist!) kann man die Amöben als helle Klümpchen in den schleimigen Partien des Präparates erkennen. Mit starkem Trockensystem (Vergr. ca. 500) kann man dann folgendes Bild erkennen:

Die Amöben haben etwa den 3—8fachen Durchmesser eines roten Blutkörperchens (20—55 μ) und sind von im allgemeinen runder Gestalt; von dem eigentlichen Körper ragen breite, abgerundete lappige Fortsätze vor, die sich durch ihre glasartige, homogene Beschaffenheit abheben und fast stets frei von Einschlüssen sind; ziemlich scharf setzen sich diese aus „Ektoplasma" bestehenden „Lobopodien" ab von dem feingekörnten, etwas dunkleren „Endoplasma" im Zentrum des Körpers. In diesem liegt der Kern, ein fein konturiertes helles Bläschen; es enthält ferner häufig rote Blutkörperchen. Gerade dieser Befund phagozytierter Erythrozyten ist für die pathogenen Entamöben ganz charakteristisch und gestattet eine sofortige Diagnose auf „Amöbendysenterie". *Entamöba coli* nimmt nur ganz ausnahmsweise ein rotes Blutkörperchen auf. — Die pathogenen Amöben lassen, wenn sie unbeweglich sind, meist deutlich einen peripheren Saum homogenen Ektoplasmas erkennen; bei *Entamöba coli* ist diese Ektoplasmaschicht in der Ruhe nicht oder höchstens andeutungsweise erkennbar; auch hierin liegt also ein gewisses, wenn auch nicht völlig scharfes Unterscheidungsmerkmal. Bei Amöben, die sich lebhaft bewegen, ist dieser Unterschied weniger scharf ausgeprägt; die Lobopodien bestehen in beiden Fällen aus hellem, einschlußfreiem Ektoplasma, in das das gekörnte, die Nahrungspartikel enthaltende Endoplasma hineinströmt.

Wesentlich klarer werden die Unterschiede, wenn man gefärbte Präparate vor sich hat. Zu diesem Zwecke wird eine kleine Schleimflocke auf einem Deckgläschen vorsichtig in möglichst dünner Schicht verteilt, dann läßt man dieses auf eine Schale mit auf 60° erwärmtem Sublimatalkohol, Schicht nach unten fallen (Sublimat gesättigte wässerige Lösung 2 Teile, Alk. absol. 1 Teil). Die dünne Schicht ist nach wenigen Sekunden fixiert; Alkohol 50%, dem einige Tropfen Tinct. Jodi zugefügt wurden, ½ Stunde; Alkohol 60% 2 Stunden.

Zur Färbung genügt eine gute Hämatoxylinlösung (z. B. die Delafieldsche Lösung von Grübler-Leipzig, 1:10 verdünnt, über Nacht färben). In Wasser abspülen, Färbung kontrollieren; wenn überfärbt in schwachem Salzsäurealkohol differenzieren. Alkoholstufen, Xylol, Zedernöleinbettung.

Bei gut gelungener Färbung erkennt man bei *Entamöba histolytica* den Kern mit feiner Kernmembran und kräftig gefärbtem Binnenkörper (Karyosom), in diesem bei geeigneter Färbung ein Zentriol (Fig. 78). Zwischen Kernmembran und Karyosom spannt sich ein feines Netzwerk (Linin), in welches in konzentrischen Schichten dunkelgefärbte Körnchen eingelagert sind. Diese Kernstruktur ist bei *Entamöba histolytica* sehr scharf ausgeprägt; dagegen tritt sie bei *Entamöba coli* nicht so deutlich hervor, besonders ist die konzentrische Schichtung im Kerngerüst, die von M. Hartmann als „zy-

klischer" Abbau des Karyosoms gedeutet wird, bei *E. coli* nicht so ausgesprochen, wie bei den pathogenen Amöben.

Gelegentlich findet man auch Amöben der Gattung *Valkampfia* (Chatton) in menschlichen Fäzes; diese besitzen im vegetativen Stadium stets eine pulsierende Vakuole, sind also leicht zu erkennen.

Die Unterscheidung also, ob man in im Stuhl gefundenen Amöben pathogene oder nichtpathogene Formen vor sich habe, ist an dem einzelnen Exemplar manchmal nicht mit voller Sicherheit möglich; sucht man aber mehrere Individuen auf, so wird sich diese Differenzierung nach den erwähnten Kriterien (Ektoplasma, Einschluß roter Blutkörperchen, Kernstruktur) stets durchführen lassen.

Charakteristischer noch als die beweglichen, vegetativen Formen sind die Dauerformen (Zysten). Wenn die Amöben nämlich aus den oberen Dickdarmabschnitten in die tiefer gelegenen Teile gelangen, so runden sich viele von ihnen ab und scheiden eine Membran aus, die sie gegen die Umgebung abschließt und vor Austrocknung und anderen Einwirkungen schützt. Bei *Entamöba histolytica* lassen sich in der 11—14 μ im Durchmesser großen Zyste vier Kerne schon im frischen, noch besser im gefärbten Präparate unterscheiden. Diese Zysten („Minuta"formen) sind kleiner als die vegetativen Stadien und als „Dauerstadien" aufzufassen; nach Ablauf des akuten Anfalls bleiben sie im Darm zurück und können zu Rezidiven Anlaß geben, indem sie sich in vegetative Amöben rückverwandeln. *Entamöba coli* dagegen bildet relativ große Zysten (16—25 μ) mit acht Kernen und dicker, deutlich doppelt konturierter Zystenmembran. Der Praktiker halte sich bei der Diagnose an diese Merkmale und lasse sich nicht durch die sehr häufigen Degenerationsstadien, bei denen sich die verschiedenartigsten, die Kernfarbe festhaltenden Körper (Chromidien) im Plasma bilden, irre führen.

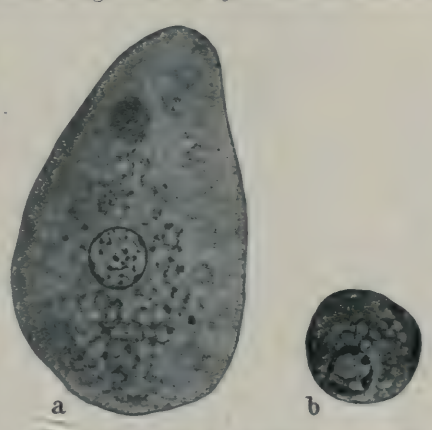


Fig. 78. Entamöba tetragena. *a* vegetative Form. *b* Kern stärker vergrößert.

Auf die recht verwickelten und noch nicht völlig geklärten Fortpflanzungs- und Kernteilungsverhältnisse dieser Amöben einzugehen, hieße den Rahmen dieses Lehrbuches überschreiten.

Hält man sich streng an die oben gegebenen Kennzeichen, so wird man die pathogenen Amöben und ihre Zysten nicht verwechseln können mit den anderen, gelegentlich im menschlichen Darm parasitierenden Amöben *(Amöba limax)*, Flagellaten *(Trichomonas)* und Ciliaten *(Balantidium)*.

Die pathologische Anatomie erklärt uns die wesentlichen klinischen Erscheinungen. Die Amöben, welche in Zystenform, vor den Verdauungssäften durch die feste Membran geschützt, die oberen Abschnitte des Darmrohres passiert haben, finden im Safte des untersten

Dünndarmes und besonders des Kolon Gelegenheit, aus der Zystenhülle auszutreten, drängen sich nun zwischen die völlig normalen Epithelzellen der Darmzotten und der Drüsenschläuche, namentlich dicht unterhalb der Valvula Bauhini und im S romanum und Rektum hindurch und siedeln sich im submukösen Bindegewebe an. Hier bewirken sie, wahrscheinlich durch Sekretionsprodukte, eine hochgradige ödematöse Durchtränkung der Schleimhaut und weiter einen fortschreitenden Zerfall der benachbarten Gewebselemente und schließlich auch der überliegenden Epithelschicht; es entsteht mit anderen Worten, ein subepithelialer Abszeß, der durch Einschmelzung des Epithels ins Darmlumen durchbricht (Fig. 80). Die Amöben haben sich inzwischen vermehrt und wandern in den Maschen des submukösen Gewebes weiter, überall neue kleine Geschwüre erzeugend, die mit benachbarten zusammenfließen (Fig. 79). So entstehen die für die Amöbendysenterie charakteristischen tiefen, scharf abgesetzten Geschwüre mit zum Teil unterminierten Rändern, die durch ödematöse, sonst aber normale Streifen von Schleimhaut voneinander getrennt sind. Bei hochgradiger Infektion gehen allmählich immer größere Schleimhautpartien zugrunde und werden nicht selten in größeren graugrünen Fetzen abgestoßen. Durch die Nekrose werden Gefäße und Kapillaren arrodiert, es entstehen Blutungen ins subepitheliale Gewebe und nach dem Darmlumen hin. Greift das Geschwür bis in die Muskularis über, so nimmt auch die Serosa an dem Entzündungsprozeß teil, es entstehen Verklebungen und Verwachsungen, und schließlich kann das Geschwür nach der Peritonealhöhle durchbrechen. Die übrige Schleimhaut ist hochgradig gereizt, im Zustand katarrhalischer Entzündung. Der Geschwürsprozeß greift auch auf den Wurmfortsatz über.

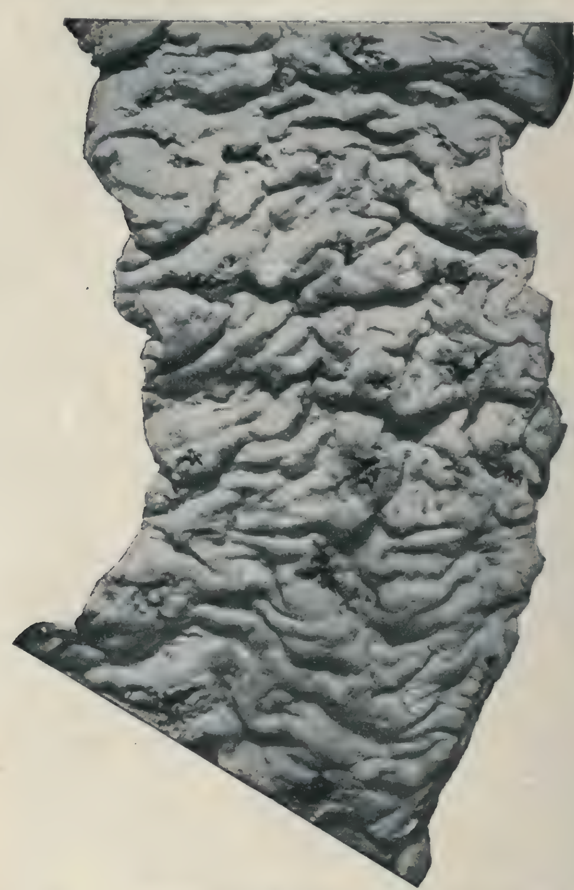


Fig. 79. Dickdarm-Schleimhaut mit dysenterischen Geschwüren.

Sehr charakteristisch ist auch die Metastasenbildung in entfernteren Organen. Gelangen Amöben in Kapillaren oder in die größeren Lymphbahnen, so können sie ins Gehirn, die Lunge verschleppt werden und dort zur Bildung typischer Abszesse Anlaß geben. Am häufigsten aber entstehen die metastatischen Eiterherde in der Leber; in den Tropen ist diese Komplikation nicht selten, es bilden sich einzelne oder multiple. manchmal konfluierende Abszesse, mit sterilem Eiter, in dem nur ausnahmsweise noch lebende Amöben gefunden werden, wogegen sie in der Abszeßwandung nicht selten nachweisbar sind. Ob die Entzündungen der Gelenke und Sehnenscheiden, die Myelitis und Neuritis, die gelegentlich im Anschluß an Amöbendysenterie in den Tropen beobachtet werden. metastatischer Natur oder sekundäre Ernährungsstörungen sind, steht noch nicht fest.

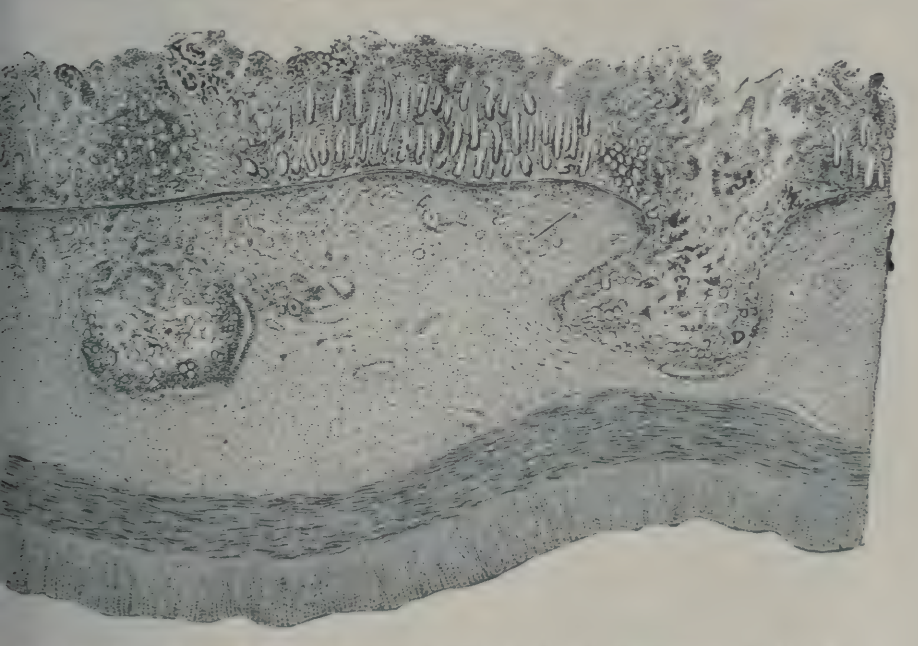


Fig. 80. Schnitt durch einen Dysenteriedarm: links ein subepithelialer Abszeß, rechts ein solcher, nach dem Darm hin durchgebrochen.

Wenn die Geschwüre des Darmes sich reinigen, so heilen sie unter Narbenbildung allmählich aus. Doch ist nur bei energischer Therapie und zweckmäßiger Diät ein völliges Erlöschen des Prozesses zu erwarten; in den meisten ungenügend behandelten Fällen bleiben die Erreger irgendwo, sei es im Darminhalt, sei es in kleinen Abszessen, erhalten und können jederzeit zu einem Rezidiv Anlaß geben.

Die klinischen Erscheinungen beginnen nach einer Inkubationszeit von wenigen (1—3) Tagen mit Leibschmerzen, leichtem Durchfall ohne lebhaftere Allgemeinerscheinungen, vor allem ohne Fieber. In wenigen Tagen aber nehmen die Durchfälle zu, heftiger Tenesmus setzt ein, dem ursprünglich breiigen, später dünnflüssigen Stuhl mengt sich Schleim bei, der sich bald rötlich färbt. Schließlich preßt der von andauerndem Stuhldrang gequälte Kranke nur mehr kleine Mengen

erdbeergeleeähnlichen Schleimes aus; Prolapsus ani und eine Dermatose der Analgegend stellen sich ein. Der Appetit ist gestört, leichte Temperatursteigerungen, offenbar durch sekundäre Resorption toxischer Stoffe von den Geschwüren aus verursacht, treten hinzu, der Kranke verfällt sichtlich. Akute Todesfälle sind selten, und dann meist durch Perforation eines Geschwürs mit nachfolgender Peritonitis veranlaßt.

Bei geeigneter Therapie und Diät gehen die Erscheinungen oft in wenigen Tagen zurück, doch dauert die Rekonvaleszenz immerhin 2—3 Wochen.

Sehr häufig treten, wenn die Behandlung nicht lange genug fortgesetzt wird, vor allem aber im Anschluß an Diätfehler, Rezidive auf; die tropische Dysenterie ist ganz besonders wegen ihrer Neigung zu Rezidiven und zum Chronischwerden gefährlich. Sie kann sich über Jahre hinziehen, den Kranken bis zum äußersten erschöpfen, so daß interkurrente Infektionen und sekundäre Metastasen (Leberabszeß, nach Kartulis in 28% der Fälle) einen günstigen Boden finden und den tödlichen Ausgang herbeiführen.

Ähnliche pathologische Erscheinungen kann man auch durch Einspritzung von amöben- und zystenhaltigem menschlichen Stuhl bei jungen Katzen und Hunden erzeugen (Kartulis 1886). Menschen lassen sich durch Aufnahme von Zysten per os infizieren (Walker), erkranken darnach aber nicht regelmäßig an Dysenterie, sondern werden nur Amöbenträger.

In der Therapie hat die Ipecacuanha von jeher eine wichtige Rolle gespielt; durch Reindarstellung des wirksamen Prinzips, des Emetins, sind wir in den Besitz eines Spezifikums von genauer Dosierbarkeit, einfacher Applikationsweise und konstanter Zusammensetzung, dem die störenden Nebenwirkungen des Infus. rad. ipecac. fehlen, gelangt.

Emetin ist ein Alkaloid aus der Ipecacuanha, von Roger zuerst zur Therapie der Amöbendysenterie systematisch angewandt; es wird als salzsaures E. von Merk-Darmstadt hergestellt. 0,025—0,1 wird subkutan, auch intravenös mehrere Tage lang gegeben; gewöhnlich verschwinden die vegetativen Amöben rasch, der Stuhl wird breiig und das Allgemeinbefinden hebt sich. Doch sind Rezidive nicht selten, so daß eine diätetische Behandlung keineswegs überflüssig wird. Die Nachbehandlung kann durch Bismutum subnitr. 0,5 pro dosi, 6,0 pro die wesentlich unterstützt werden. Man warne den Kranken vor Diätfehlern, Erkältungen und sonstigen Exzessen, die erfahrungsgemäß leicht Rezidive auslösen.

Die Prophylaxe muß in erster Linie eine individuelle sein. Die Amöbenzysten gelangen mit Speisen und Getränken, die mit menschlichen Fäzes, wenn auch nur in Spuren, verunreinigt werden, in den menschlichen Darm. In erster Linie kommen also frische Gemüse und Obst in Frage, die entweder mit jauchehaltigem Wasser begossen oder gedüngt wurden, oder von „Parasitenträgern“ gepflückt, feilgehalten und verteilt worden sind. Nach Martini ist die Zahl solcher Parasitenträger in Gegenden, in welchen die Amöben häufig sind, nicht gering. Da wir ein Verfahren, frisches Gemüse und Obst äußerlich zu sterilisieren, ohne es für den Genuß zu entwerten, noch nicht kennen, so ist in solchen Gegenden der Genuß derartiger Nahrungs- oder Genußmittel zu widerraten. — Ähnlich verhält es sich mit Trink- und Ge-

brauchswasser; auch hier ist in den Tropen und Subtropen eine Verunreinigung sehr leicht gegeben. Deshalb sollte das Gebrauchs- und Trinkwasser in jenen Gebieten gekocht oder sonst zuverläßlich sterilisiert werden.

Daß die Stühle Kranker und Genesender auch bei der Amöbendysenterie sorgfältig desinfiziert werden müssen, braucht hier kaum näher ausgeführt zu werden. Unter geeigneten Verhältnissen (Laboratorien) kommt die Durchuntersuchung von Arbeitergruppen, Truppenteilen, Gefangenen usw. auf Amöben- und Zystenträger in Frage. Nach diesen Gesichtspunkten ist auch die allgemeine Prophylaxe durchzuführen; sie wird sich fast völlig mit den gegen Typhus, Ruhr und Cholera gerichteten allgemeinen Maßregeln decken.

(Abgeschlossen im Dezember 1917.)

Die farbigen Abbildungen sind Originale, die schwarz-weißen den Arbeiten von Schaudinn, Golgi, Hartmann-Schilling, Hartmann, Breinl u. Hindle, Kossel, Koch, Kleine, Meyer, Dönitz, Chagas, Kanna, Zwick, Ruge und Verf. entnommen.

Literatur.

Abrami. Paludisme primaire en Macédoine. traitement. Presse méd. 1917, p. 17.

Armand-Delille, Aspects parasitologiques du paludisme en Macédoine. C. R. Acad. Sciences 1917, Tome LXV, p. 202.

Austen, Handbook of the Tsetse flies. London 1911. Brit. Mus.

Atti, De la societá per le studie della Malaria. Tome I—VIII.

Basile, Transmissione sperim. delle Leishmaniose per pulci. Atti reale acad. de Lincei 1913, 6. April.

Bass, C. C., On the cultivation of malarial parasites in vitro by preventing the development of complement in the human blood employed. Journ. Trop. Med. a. Hyg. 1911, Vol. XIV, p. 341.

Bonome, Parasitäre Icterohämaturie der Schafe. Virch. Arch. 1895, Bd. CXXXIX, S. 1.

Brauer, Mobilisierung der Malariaparasiten im Blut. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 4.

Braun, H. und Teichmann, E., Spezifität der Immunitätsreaktionen bei verschiedenen Trypanosomenarten. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1912, Bd. XVI, Beiheft 4, S. 141—147.

Breinl and Hindle. Morphology and life history of piroplasma canis. Annals trop. med. and paras. 1907/09, Vol. II, p. 233.

Bruce, D., Preliminary Report on the Tstse-Fly disease or Nagana in Zululand. Durban 1895, Bennet and Davis; Centralbl. f. Bakt. 1896, Original, Bd. XIX. S. 955—956.

Castellani and Chalmers, Manual of tropical diseases. London 1910. Baillierè Tyndall & Co.

Chagas. Neue Trypanosomiasis des Menschen. Mem. Inst. Osw. Cruz. 1909, Vol. I. p. 159.

Doflein und Koehler, Protozoen. Kolle-Wassermanns Handbuch 1913. Bd. VII, S. 1.

Dönitz, W., Die wirtschaftlich wichtigen Zecken mit besonderer Berücksichtigung Afrikas. Leipzig 1907, I. A. Barth.

Duke. Wild Game as a Trypanosome Reservoir in the Uganda Protectorate. Arch. f. Protistenkunde 1914, Bd. XXXII, S. 393.

Ehrlich. P. und Gonder, R., Experimentelle Chemotherapie. In Prowazeks Handbuch der pathogenen Protozoen 1914, Bd. II, S. 752—779.

França, Classification des Piroplasmes. Arch. Inst. Cam. Pestana. Lissabon 1909, Vol. III, p. 11.

Frank, Über den Befund von Trypanosomen. Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. d. Haustiere 1909, Bd. V, S. 303.

Giemsa und Schaumann. Pharmakologische usw. Studien über Chinin. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1911. Bd. XI, Beiheft 3.

Graffunder, Schutzimpfungen gegen Hämoglobinurie 1908. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1909, S. 153.

Hartmann, Amöben. Kolle-Wassermanns Handbuch 1913, Bd. VII, S. 607.
Ders., Schizogonie bei Schizotrypanum cruzi. Arch. f. Protistenkunde 1910, Bd. XX, S. 361.
Hartmann-Schilling, Die pathogenen Protozoën. Springer 1917.
Holmes, J. D. E., ... Treatment of surra.... The Journ. of Tropical Veterinary Science 1908, Vol. 3, p. 157, 434; 1909, Vol. IV, p. 286; 1910, Vol. V, p. 1.
Jollos, Coccidiosen. Kolle-Wassermanns Handbuch 1913, Bd. VII, S. 711.
Kartulis, Amöbendysenterie. Kolle-Wassermanns Handbuch 1913, Bd. VII, S. 651.
Kérandel, Trypanosomiase chez un medecin (auto-observation). Bull. soc. path. exot. 1910, p. 642.
Kleine und Taute, Trypanosomenstudien. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amte 1911, Bd. XXXI, Heft 2; auch Buchausgabe. Berlin.
Koch, R., Reiseberichte. Berlin 1898, Springer.
Koch, R., Beck, M. und Kleine, F. K., Bericht über die Tätigkeit der zur Erforschung der Schlafkrankheit im Jahre 1906/07 nach Ostafrika entsandten Expedition. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amte 1909, Bd. XXXI, S. 1—320.
Koch, R., Berichte über die Tätigkeit der Malaria-Expedition. Deutsche med. Wochenschr. 1899, S. 601; 1900, S. 88, 281, 296, 397, 541, 733, 781 und 801.
Kolle, Hartoch und Schürmann, Chemotherapeutische Experimentalstudien bei Trypanosomeninfektionen. Ztschr. f. Imm.-Forschung 1913, Bd. XX, H. 5.
Kossel, Schütz, Weber und Mießner, Hämoglobinurie der Rinder in Deutschland. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amte 1904, Bd. XX, S. 1.
Külz, Kriegsmalaria. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 4, S. 127.
Lange, Makroskopische Agglutination bei Trypanosomen. Zentralbl. f. Bakt. 1911, Bd. L, 1. Abt., Original.
Laveran, Traité du paludisme. Paris 1898.
Laveran et Mesnil, Trypanosomes et trypanosomiases, 2. Aufl. Paris 1912. (Hier vollständige Literatur bis 1911.)
Low, Oriental sore treated by Antimonium tartrate. Journ. Trop. Med. 1915, p. 258.
Manson, Th., Experimental malaria. Brit. med. Journ. 1901, Vol. II, p. 77.
Martini, Untersuchungen über die Tsetsekrankheit zwecks Immunisierung von Haustieren. Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1905, Bd. L, S. 1.
Marzinowsky, Orientbeule und ihre Ätiologie. Ztschr. f. Hyg. 1907, Bd. LVIII, S. 327.
Mayer, Martin, Leishmanien. Kolle-Wassermanns Handbuch 1913, Bd. VII, S. 419.
Ders., Trypanosomen als Krankheitserreger. Kolle-Wassermanns Handbuch 1913, Bd. VII, S. 321.
Mayer und Rocha-Lima, Zur Entwicklung von Schizotrypanum cruzi usw. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1912, Bd. XVI, Beiheft 4, S. 376.
Medizinalberichte über die Deutschen Schutzgebiete 1911/12. Berlin 1915, Mittler & Sohn.
Mesnil, Sur l'identification de quelques Tryp. pathogènes. Bull. Soc. path. exot. 1910, Tome III, p. 380.
Minchin et Thomson, The rat trypanosoma, Trypanosoma lewisi, in its relation to the rat flea, ceratophyllus fasciatus. Quarterly Journ. Microsc. Sc. Januar 1915, Tome LX, part 4, No. 240, p. 463—692.
Morgenroth, Beziehungen zwischen chem. Konstitution und chemotherapeutischer Wirkung. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 3.
Mühlens, Praktische Winke zur Erkennung und Verhütung von Malariagefahren. Deutsche med. Wochenschr. 1918, S. 7.
Neiva, A., Über die Bildung einer chininresistenten Rasse des Malariaparasiten. Memor. do Inst. Oswaldo Cruz, 1910, Bd. II, S. 131.
Nicolle, Kalaazar. Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis, 1910 u. 1911.
Nocht und Mayer, Merkblatt .... Malaria. Münchener med. Wochenschr. 1916, S. 623.
Nöller, W., Die Übertragungsweise der Rattentrypanosomen. 1. und 2. Teil. Arch. f. Protistenkunde 1912, Bd. XXV und 1914, Bd. XXXIV.
Nöller, Blut- und Insektenflagellatenzüchtung auf Platten. Arch. f. Schiffs- und Tropenhyg. 1917, Bd. XXI, S. 53.
Panse, Die Malaria unter den Eingeborenen in Tanga. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1902.
Plehn, Schicksale des Chinins im Organismus Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1909, Bd. XIII, Beiheft 6, S. 145.

Reinhard, Provokation latenter Malaria durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht. Münchener med. Wochenschr. 1917, S. 1193.
da Rocha-Lima, u. Werner, Über die Züchtung von Malariaparasiten nach der Methode von Baß. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., Bd. XVII, Heft 16.
Roubaud, Rap. Mission Maladie du sommeil. Paris 1909.
Roß, R., Mosquito brigades. London 1902.
Ders., Untersuchungen über Malaria (deutsche Übersetzung von Schilling). Jena 1905, G. Fischer.
Ruge, Malariaparasiten. Kolle-Wassermanns Handbuch 1913, Bd. VII. S. 167.
Smith, Ätiologie der Texasfieberseuche des Rindes. Zentralbl. f. Bakt. 1893, Bd. XIII, S. 511.
Schaudinn, F., Studien über krankheitserregende Protozoen. II. Plasmodium vivax. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amte, Bd. XIX, S. 169.
Schat, Trypanosoma evansi und Bekämpfung der Surra. Thèse de doctorat, Berne 1909.
Schilling, Malaria. Selbstbeobachtung. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 45.
Ders., Immunität bei Protozoeninfektionen. Kolle-Wassermanns Handbuch 1913, Bd. VII, S. 565.
Ders. u. Meyer. Pirosomosen. Kolle-Wassermanns Handbuch 1913, Bd. VII, S. 481.
Ders., Immunisierung gegen Trypanosomeninfektionen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1914, Beiheft.
Schneider et Bouffard. La Dourine et son parasite. Receuil de Médecine Vétérinaire, T. VII. 8. série, p. 81—105. 157—169. 220—234.
Schuberg u. Kuhn, Übertragung von Krankheiten durch einheimische Stechfliegen. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amte 1911. Bd. XXXI; 1912. Bd. XXXII.
Schüffner, W., Über Malariaparasiten im Anopheles an der Ostküste von Sumatra. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten. 1902. Bd. XLI. S. 80.
Steudel. Verlauf endemischer Malaria nach Entfernung der Parasitenträger. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1917, Bd. XXI, S. 21.
Strong, R. P. and Teague, O., The treatment of trypanosomiasis with especial reference to surra. Philipp. Journ. of Science 1910. Vol. V, p. 21—53.
Taute. Experimentelle Studien über die Beziehungen der Glossina morsitans zur Schlafkrankheit. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten 1911. Bd. LXIX, S. 553.
Teichmann, E. und Braun, H., Über ein Protozoentoxin (Sarkosporidiotoxin). Arch. f. Protistenkunde 1911. Bd. XXII. S. 351—365.
Theiler, Übertragung von Küstenfieber durch Zecken. Zeitschr. f. Infektionskrankheiten der Haustiere 1913, Bd. XIII, S. 26.
Ders., Anaplasma marginale. Bull. Soc. pathol. exot. 1910, T. III, p. 135.
Theobald. Monograph on Culicidae. Bd. IV. London.
Thiroux, A. et Teppaz, L., Traitement des trypanosomiases. Annales de l'Institut Pasteur 1908, T. XXII, 1909, T. XXIII; 1910, T. XXIV.
Tropical Diseases Bulletin (Fortsetzung des Sleeping Sickness Bulletin). London 1912—1917. (Vollständige Literatur.)
Tropical Veterinary Bulletin. London. (Vollständige Literatur.)
Ufer. Fraktionierte Dosierung des Chinins. Dissertation. München 1905.
Uhlenhuth, Hübner u. Woithe, Exper. Unters. über Dourine mit besonderer Berücksichtigung d. Atoxylbeh. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amte 1908. Bd. XXVII, F. 2, S. 256.
Wenyon. Oriental sore in Bagdad. Parasitol. 1911, Vol. IV, No. 3.
Werner, Malaria im Osten.....Besonderheiten des Krieges. Münchener med. Wochenschr. 1917, S. 1375.
Ziemann, H., Malaria. Mense, Handbuch der Tropenkrankheiten 1917. Bd. III, S. 269—554, 2. Aufl.
Ders., Diagnose, Therapie u. Prophylaxe der Malaria. Münchener med. Wochenschr. 1917, S. 501.
Zupitza. Mechanischer Malariaschutz in den Tropen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1907, Bd. III, S. 179.
Zwick. Die Beschälseuche. Kolle-Wassermanns Handbuch 1913. Bd. VII, S. 467.

Fleckfieber (Flecktyphus).

Von

Professor Dr. **E. Gotschlich,**
Gießen.

Mit 8 Figuren im Text.

Geschichtliches. Das Fleckfieber ist eine seit Jahrhunderten bekannte Infektionskrankheit, welche besonders als Kriegs- und Lagerseuche, sowie als Begleiterscheinung allgemeiner ungünstiger hygienischer Verhältnisse (Zusammengedrängtsein zahlreicher Individuen bei Armut und Unreinlichkeit) zu epidemischer Verbreitung gelangte. Die Geschichte des Fleckfiebers ist, wie Hirsch treffend bemerkt, die „Geschichte des menschlichen Elends" und die Beinamen, welche diese Seuche wegen ihrer Beziehung zu ungünstigen sozialen Verhältnissen erhalten hat, als „Hungertyphus", „Kriegstyphus", „Kerkerfieber" u. dgl. sind charakteristisch genug.

Neuerdings hat es Kanngießer durch seine kritischen Studien der Berichte des Thukydides wahrscheinlich gemacht, daß die sogenannte „Pest", die zur Zeit des peloponnesischen Krieges im 4. Jahrhundert v. Chr. in Athen wütete, in der Tat Fleckfieber gewesen sei. Die erste deutliche Beschreibung der Seuche findet sich seitdem bei Frascatorius aus dem 11. Jahrhundert n. Chr.; die Seuche scheint damals aus dem Orient nach Italien eingeschleppt worden zu sein. In den folgenden Jahrhunderten kamen Fleckfieberepidemien in den verschiedensten Ländern Europas, meist in Gefolge von Krieg und Hungersnot vor; vgl. Literatur bei Hirsch. Noch im 19. Jahrhundert gelangte das Fleckfieber unter solchen Verhältnissen häufig zu gewaltiger Ausbreitung; vgl. insbesondere den Bericht Virchows über die oberschlesische Epidemie von Hungertyphus aus den Jahren 1847/48, sowie die Angaben bei Niedner und Friedberger betreffs der Verheerungen durch Seuchen in den napoleonischen Kriegen und im Krimkriege, an denen (neben Unterleibstyphus, Ruhr und Cholera) das Fleckfieber den größten Anteil hatte. Während des Krimkrieges zeigte sich auch bereits, wie wertvolle Dienste Maßnahmen zur gründlichen Durchführung der Reinlichkeit bei der Bekämpfung der Seuche leisten; während das französische Heer im Winter 1855/56 über 10000 Todesfälle an Fleckfieber hatte, kamen bei den englischen Truppen, die auf dem gleichen Boden kämpften, nur 16 Todesfälle an Fleckfieber vor; dieser enorme Unterschied erklärt sich ohne weiteres daraus, daß die Engländer nach den Erfahrungen des vorangegangenen Cholerajahres die umfassendsten Fürsorgemaßnahmen für Unterkunftsräume, Krankenversorgung und insbesondere für Reinlichkeit getroffen hatten (es waren damals schon Bade- und Waschräume eingerichtet, und es wurde jedem Truppenteil je ein Wochentag zur Reinigung der Zelte und der Wäsche frei gegeben), während bei den Franzosen, die in Erdhütten hausten, eine solche Fürsorge fehlte.

Auch im jetzigen Weltkriege hat das Fleckfieber in denjenigen Ländern, wo eine systematische Bekämpfung fehlte und der allgemeine Zustand der Reinlichkeit unvollkommen war, furchtbare Opfer ge-

fordert; vgl. die Berichte von Kanngießer betreffs der Verhältnisse in Serbien im Jahre 1915, und was die Zustände in Rußland anbetrifft, von wo noch im Jahre 1911 nach Kummerfeld über 120000 Todesfälle an Fleckfieber zur amtlichen Meldung gelangt waren, so beweist das häufige Auftreten der Infektion unter den zahlreichen eingebrachten Kriegsgefangenen, wie außerordentlich weit die Seuche in Rußland auch gegenwärtig noch verbreitet sein muß. Die Gefahr der Einschleppung des Fleckfiebers in das deutsche Heer und die deutsche Zivilbevölkerung war daher eine sehr große; wenn trotzdem unser Volk in so vollständiger Weise von dieser Seuche verschont geblieben ist, daß (nach einem Berichte von Lentz) in den ersten $1^1/_2$ Kriegsjahren in Preußen nur 45 Zivilpersonen an Fleckfieber erkrankten (mit 10 Todesfällen), wobei diese Erkrankungen fast ausnahmslos in nächster Nachbarschaft der Gefangenenlager vorkamen und auf vereinzelte Fälle innerhalb jeder einzelnen Ortschaft beschränkt blieben, so verdanken wir das einerseits dem hohen Zustand unserer hygienischen Kultur, andererseits der Organisation unseres Systems der Seuchenbekämpfung, welche die Gefahr eines epidemischen Ausbruchs jederzeit sogleich im Keime erstickte. Diese planmäßige Bekämpfung und Verhütung des Fleckfiebers war erst dadurch in lückenloser Weise gesichert, daß die früher unbekannten und in irrtümlicher Weise gedeuteten Verhältnisse der Übertragung dieser Seuche gerade in den letzten Jahren vor Kriegsausbruch durch die Ergebnisse der ätiologischen Forschung in richtiger und vollständiger Weise aufgeklärt worden waren, so daß die Erfahrungen dieses Krieges im wesentlichen nur eine Bestätigung dieser Ergebnisse lieferten. Wenn etwa der Einwand erhoben werden sollte, daß die Seuche selbst ihren Charakter geändert habe, so ist dem zunächst entgegenzuhalten, daß das Fleckfieber im Osten und Südosten Europas, wie schon oben erwähnt, seine alte Furchtbarkeit in unveränderter Form beibehalten hat und noch jetzt in dem uns nahe benachbarten Polen trotz unermüdlicher Bekämpfungsarbeit, die freilich nicht eine gründliche Verbesserung der allgemeinen hygienischen Zustände von einem Tag auf den anderen ergeben kann, noch immer zahlreiche Opfer fordert; ferner sei daran erinnert, daß auch in einigen Gefangenenlagern auf deutschem Boden es anfangs zu bedrohlicher Ausbreitung der Seuche kam, während man später allerdings auch in den Gefangenenlagern bald der Seuche Herr geworden ist; endlich liefern einen traurigen Beweis für die ungeminderte Ansteckungsfähigkeit und Schwere der Infektion die zahlreichen deutschen Ärzte und Forscher, welche bei ihrer hingebenden Tätigkeit in den Gefangenenlagern und in den besetzten Gebieten vom Fleckfieber befallen wurden und den Tod fanden.

Das geographische Verbreitungsgebiet der Seuche war in Europa vor dem Weltkriege, dank der allgemeinen Verbesserung der Lebensverhältnisse, sehr zurückgedrängt worden. Während noch gegen Ende der 70er Jahre in einigen unreinlichen Straßen von Berlin und Breslau sowie von London Fleckfieberfälle zur Beobachtung kamen, blieben in den letzten 3 Jahrzehnten ganz Mittel- und Westeuropa (abgesehen von gelegentlichen vereinzelten Einschleppungen aus dem Osten) von Fleckfieber frei, mit Ausnahme einiger kleiner endemischer Herde in Irland, in dem benachbarten äußersten Nordwesten Frank-

reichs und in Spanien. Im Osten und Südosten Europas, wo die ärmeren Bevölkerungsschichten noch unter sehr mangelhaften Verhältnissen der Reinlichkeit leben, war hingegen das Fleckfieber noch in weitem Umfange endemisch verbreitet, so insbesondere in Rußland, Galizien und den Balkanländern. Auch in außereuropäischen Ländern ist das Fleckfieber weit verbreitet, doch sind der Seuche hier insofern natürliche Grenzen gezogen, als die heiße Zone verschont bleibt und in subtropischen Klimaten nur die kühleren Hochebenen, nicht aber die wärmeren Niederungen befallen sind, so in Mexiko, Vorderindien und Indochina; auch in Afrika findet sich das Fleckfieber nur in den noch unter dem Einfluß des Mittelmeerklima befindlichen nördlichen Küstengebieten, doch nicht im heißen Innerafrika, so in Ägypten, Tripolis, Tunis und Marokko. Dieses epidemiologische Verhalten der Seuche stimmt gut mit dem Verhalten des Zwischenwirtes der Infektion überein, wie weiter unten noch zu besprechen sein wird. Außer in den genannten Gebieten liegen amtliche Berichte über das Vorkommen von Fleckfieber noch für folgende Länder vor: Asiatische Türkei von Kleinasien bis Mesopotamien, China und Nordamerika.

In Nordamerika kommt eine dauerhaft abgeschwächte Varietät des echten Fleckfiebers vor, die sogenannte Brillsche Krankheit, welche sich durch ihren leichteren Verlauf und ihre sehr geringe Letalität ($^1/_2$—1 %) klinisch vom ursprünglichen Fleckfieber unterscheidet, aber mit ihm unzweifelhaft identisch ist, wie das Resultat der Tierimpfungen und kreuzweise ausgeführten Immunisierungsversuche beweist.

Andererseits findet sich im nordwestlichen Teile der Vereinigten Staaten von Nordamerika eine dem Fleckfieber zwar ähnliche, aber von ihm ätiologisch streng verschiedene Infektionskrankheit, das sogenannte „Spotted fever" oder „Rocky Mountain fever" (von dem übrigens seinerseits auch wieder mindestens zwei verschiedene Abarten zu existieren scheinen [Ricketts]). Diese Infektionskrankheit unterscheidet sich vom Fleckfieber nicht nur klinisch (knotenförmiger Ausschlag und Lymphdrüsenschwellungen), sondern vor allem auch durch die verschiedene Form der Übertragung, welche beim Spotted fever nicht durch die Kleiderlaus, sondern durch eine Zecke (Dermacentor occidentalis) zustande kommt, und die damit zusammenhängenden epidemiologischen Eigentümlichkeiten. Das „Spotted fever" haftet an bestimmten, durch die Zecken verseuchten Örtlichkeiten. Der Erreger scheint allerdings nach seinem morphologischen Verhalten im Zwischenwirt in die gleiche Gruppe von Mikroorganismen zu gehören wie der weiter unten zu besprechende Fleckfiebererreger; offenbar bestehen zwischen Spotted fever und Fleckfieber verwandtschaftliche Beziehungen phylogenetischer Natur, ähnlich wie zwischen den verschiedenen zur Gruppe der Rekurrens gehörigen Krankheitsformen (vgl. das betreffende Kapitel).

Das Fleckfieber wurde in früheren Zeiten häufig mit anderen Infektionskrankheiten zusammengeworfen, von denen es nach seinem klinischen Verhalten nicht immer leicht zu unterscheiden ist und mit denen es öfters auch epidemiologisch vergesellschaftet auftrat, so insbesondere mit Rekurrens und Abdominaltyphus. Mit diesen beiden letzteren Infektionskrankheiten wurde das Fleckfieber früher unter dem Sammelnamen „Typhus" zusammengeworfen und eine scharfe klinische Trennung dieser verschiedenen Krankheitsbilder wurde erst durch Murchison angebahnt. Nach dem Vorgange von Curschmann wird die mißverständliche Bezeichnung „Flecktyphus" am besten ganz aufgegeben und durch die heute gebräuchlichere Bezeichnung „Fleckfieber" ersetzt. Wenn neuerdings von einigen Seiten versucht worden ist (in erster Linie auf Grund serologischer Befunde, auf die weiter unten noch einzugehen sein wird), die **ätiologische Einheitlichkeit** des Fleckfiebers zu leugnen und es nicht als eine

Krankheit sui generis, sondern lediglich als eine Modifikation des Unterleibstyphus, oder nur als klinischen Symptomenkomplex hinzustellen, der durch die verschiedensten Erreger zustande kommen könne, so ist solchen Anschauungen vor allem grundsätzlich entgegenzuhalten, daß eine Infektionskrankheit nicht nur nach ihrem klinischen Bilde, sondern vor allem auch nach ihrem epidemiologischen Charakter beurteilt werden muß. In dieser Beziehung aber kann nicht der geringste Zweifel bestehen, daß das Fleckfieber eine ursächlich durchaus einheitliche und wohl charakterisierte Infektion darstellt, ganz abgesehen von den Ergebnissen der ätiologischen Erforschung dieser Seuche, die übrigens, wie wir sehen werden, sowohl mit den Erfahrungstatsachen ihrer Verbreitung und Bekämpfung, als auch mit der menschlichen Pathologie dieser Infektion und ihrer klinischen Erscheinungsweise restlos übereinstimmen. Daß gelegentlich auch andere Infektionskrankheiten (wie Abdominaltyphus, der zur Paratyphusgruppe gehörige „Typhus mandschuricus", die Genickstarre) unter dem klinischen Bilde des Flecktyphus auftreten können, und daß andererseits atypische Fleckfieberfälle dem klassischen Bilde dieser Infektion, wie es inmitten einer größeren Epidemie zur Anschauung kommt, nicht entsprechen, hat nach Analogien aus dem Gebiete der übrigen Infektionskrankheiten nichts Überraschendes; ebensowenig wie es erlaubt ist z. B. an der Einheitlichkeit der asiatischen Cholera zu zweifeln, weil es Fälle von Cholera nostras, ja sogar Fälle von Arsenvergiftung gibt, die genau das gleiche Krankheitsbild aufweisen können, oder weil umgekehrt leichte Cholerafälle das charakteristische Symptomenbild der ausgebildeten Cholera vermissen lassen, ebensowenig kann ein Zweifel an der Einheitlichkeit und Selbstständigkeit des Fleckfiebers bestehen.

In **klinischer Beziehung** ist das Fleckfieber, wie schon der Name besagt, charakterisiert durch Fieber und Ausschlag; dazu kommen schwere Erscheinungen des Nervensystems, welche die früher übliche Bezeichnung der Krankheit als „Flecktyphus" rechtfertigten, sowie endlich Gefäßläsionen, die sich in dem fast regelmäßigen Vorkommen von Petechien und anderen Blutungen (daher auch die Bezeichnung als Petechialfieber) und in der Häufigkeit von Gangrän als Nachkrankheit kundgeben. Nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 10—14 Tagen, öfters aber auch von 3 Wochen und darüber, beginnt die Krankheit meistens plötzlich mit hohem Fieber und schwerem allgemeinen Krankheitsgefühl; am 3.—6. Tage erscheint dann das Exanthem, und zwar zuerst in Form von Roseolen, die später infolge von Blutaustritt in ihrem Zentrum eine petechiale Umwandlung durchmachen. Durch venöse Stauung kann ein undeutliches oder bereits abgeblaßtes Fleckfieberexanthem wieder hervorgerufen werden (Dietsch); desgleichen tritt nach Skarifikation der Haut eine hämorrhagische Reaktion („H. R." nach Lipschütz) auf, die diagnostisch verwertet werden kann und ebenso wie die Stauungsreaktion ein Ausdruck der für das Fleckfieber charakteristischen sogleich noch näher zu besprechenden Brüchigkeit der kleinsten Gefäße ist. Hiermit hängt es auch zusammen, daß die Prognose des Fleckfiebers mit zunehmendem Alter der Erkrankten immer ungünstiger wird, während Kinder mit ihrem intakten Gefäßsystem meistens nur leicht erkranken. Die klinischen

Erscheinungen des Fleckfiebers konnten natürlich hier nur insoweit ganz kurz besprochen werden, als sie den unmittelbaren Ausdruck der pathogenen Wirkung des Erregers und seines elektiven Verhaltens gegenüber dem Gefäßsystem darstellen.

Eine volle Aufklärung dieser Verhältnisse haben erst in den letzten Jahren die **pathologisch-anatomischen** Feststellungen von E. Fraenkel erbracht, der zuerst in den Roseolen, dann aber auch in den inneren Organen, insbesondere im Gehirn, eine für Fleckfieber spezifische Schädigung der kleinsten Arterien in herdförmiger Lokalisation feststellte; diese Läsionen äußern sich in Quellung und Abstoßung des Endothels mit Ausbildung hyaliner Thromben und mit zelliger Infiltration an der Außenseite des Gefäßes. Diese Gefäßveränderungen bewirken ein Brüchigwerden der Gefäßwandung und erklären die im Verlauf der Krankheit auftretenden Blutungen, Erscheinungen von Herzschwäche und Gangrän der Extremitäten; auch die schweren Erscheinungen vonseiten des Gehirns erklären sich durch die im Bereich der kleinsten Gehirngefäße zustandekommenden miliaren Herde; insbesondere wird hiernach verständlich (Ceelen), daß im Gegensatz zu Scharlach und Masern, bei denen nach Erscheinen des Exanthems in der Regel eine Besserung des Allgemeinbefindens eintritt, beim Fleckfieber gerade parallel mit dem Auftreten des Exanthems auch die schweren nervösen Krankheitserscheinungen sich ausbilden.

So genau wir hiernach über die Art und sogar über den Angriffspunkt der **pathogenen Wirkung des Erregers** des Fleckfiebers **im infizierten Organismus** unterrichtet sind, so ist doch der **Erreger** selbst, wenigstens in der Form, in welcher er im erkrankten Menschen existiert, bisher noch nicht bekannt. Die zahlreichen von verschiedenen Autoren als Erreger des Fleckfiebers beschriebenen Arten von Bakterien können, wie Ref.*) an anderer Stelle ausgeführt hat, vor einer strengen Kritik nicht bestehen; dies gilt auch von dem neuerdings von Plotz als „Bacillus typhi exanthematici“ beschriebenen anaëroben Bazillus, wenn dieser auch durch sein kulturelles und serologisches Verhalten ungleich besser charakterisiert ist als die übrigen als „Fleckfiebererreger“ beschriebenen Bazillen, bei denen es sich offenbar um akzidentelle Befunde handelt, wie sich das durch die bei Fleckfieber so häufigen Misch- und Sekundärinfektionen genugsam erklärt. Was die von anderer Seite mehrfach beschriebenen Befunde sogenannter Protozoen bei Fleckfieber anbetrifft, so handelt es sich hier offenbar, wie schon aus den zahlreichen negativen Nachuntersuchungen anderer Forscher hervorgeht, um nichtspezifische Produkte, die wahrscheinlich durch Zerfall der Blutzellen entstehen; vielleicht sind die von v. Prowazek beschriebenen Einschlüsse im Inneren der weißen Blutkörperchen (Strongyloplasmen?) wirklich dem Entwicklungskreis des Fleckfiebers zugehörig, da sie ihrer Gestalt nach mit der sogleich noch zu beschreibenden Form des Erregers im Zwischenwirt übereinstimmen könnten und da auch ihr Sitz in den Leukozyten mit der aus den Versuchen Nicolles zu folgernder Lokalisation des Virus übereinstimmen würde; Nicolle vermochte

*) Handbuch der Hygiene von v. Gruber, Rubner und Ficker, Bd. III Abt. 2. — Weichardts Ergebnisse der Hygiene, 1917, Bd. II.

nämlich vermittelst Zentrifugierens des Blutes im Tierversuch nachzuweisen, daß einerseits das zellfreie Blutplasma den Erreger nicht enthält und daß andererseits selbst die kleinste Menge von Leukozyten sich schon mit Sicherheit als infektiös erwies. Ob der Fleckfiebererreger im Blute des Erkrankten in filtrierbarer Form existiert, ist bisher weder in positivem noch in negativem Sinne völlig sicher entschieden; doch hatten die meisten darauf gerichteten Versuche ein völlig negatives Ergebnis.

Während also die Frage, in welcher Form der Fleckfiebererreger im erkrankten Menschen existiert, bisher noch eine offene ist, kennen wir sehr wohl, dank den Forschungen der letzten Jahre vor dem Kriege und während des Krieges, nicht nur die **Wege der natürlichen Übertragung der Infektion,** sondern auch die Form des Fleckfiebererregers in seiner exogenen Entwicklung im Zwischenwirt (Kleiderlaus). Nachdem schon durch Motschukowsky, Yersin und Vassal (bestätigt neuerdings durch Hamdi) die Übertragbarkeit des Fleckfiebers durch das Blut des Erkrankten auf den Menschen nachgewiesen war, war es für die praktische Erforschung der Seuche von größter Bedeutung, daß Nicolle die Übertragung auf den Affen (zuerst auf den Schimpansen, später auch auf Halbaffen) gelang; desgleichen erweist sich, wie zuerst von Ricketts und Wilder erwiesen, bei der intraperitonealen oder intrakardialen Verimpfung von mehreren Kubikzentimetern Blut auch das Meerschweinchen als empfänglich. Die Infektion beim Schimpansen entspricht in ihrem klinischen Bilde durchaus dem menschlichen Fleckfieber; beim Halbaffen und Meerschweinchen äußert sich die Infektion meist nur durch Fieber; doch beobachtete Loewy auch beim Meerschweinchen ein charakteristisches Exanthem und v. Prowazek und Bauer konnten dieselben für das menschliche Fleckfieber charakteristischen (oder nach Pick wenigstens ähnlichen) Arterienläsionen auch im infizierten Tier nachweisen. Die Infektion ist von einem Tier auf das andere übertragbar und ist schon über die 20. Passage von Meerschweinchen zu Meerschweinchen ununterbrochen weiter geführt worden (da Rocha-Lima). Diese Versuche sind deshalb von großer Bedeutung, weil ihnen gegenüber der Einwand wegfällt, den Friedberger gegen die Impfung von Meerschweinchen mit menschlichem Fleckfieberblut erhoben hat; daß nämlich hierbei die Temperatur erhöhende Wirkung der parenteralen Zufuhr artfremden Eiweißes nicht genügend ausgeschaltet sei. Daß es sich bei der Infektion des Meerschweinchens um echtes Fleckfieber handelt, wird ferner auch durch die Möglichkeit der Rückübertragung des Virus vom Meerschweinchen auf den Affen bewiesen.

Das Virus ist im Blute des fleckfieberkranken Menschen, wie sich durch den Tierversuch erweisen läßt, während der ganzen Dauer des Fiebers, auch schon während der ersten Krankheitstage, nicht aber in der Rekonvaleszenz, enthalten. Auf welchem Wege kommt nun die Übertragung des im Blute enthaltenen Virus unter natürlichen Verhältnissen zustande? Schon die epidemiologischen Erfahrungen, daß das Fleckfieber, analog der Rekurrens, in seiner Ansteckungsfähigkeit außerordentlich von ungünstigen äußeren Bedingungen (Unreinlichkeit, enges Zusammenwohnen) begünstigt wird, mußte den Verdacht aufkommen lassen, daß die **Infektion durch stechendes Ungeziefer** erfolgt. In der Tat gelang Nicolle der Nach-

weis, daß die Übertragung vom Menschen auf den Affen durch die **Kleiderlaus** erfolgt, diese Versuche wurden sehr bald von den amerikanischen Forschern Ricketts und Wilder, Anderson und Goldberger, sowie später durch v. Prowazek während der Balkankriege und durch da Rocha-Lima während des jetzigen Krieges in russischen Gefangenenlagern bestätigt; letzterer Autor konnte auf diesem Wege die Infektion auch auf das Meerschweinchen übertragen. Und zwar genügt ein einmaliges Saugen der Kleiderlaus am Fleckfieberkranken, um die Laus zur Übertragung des Fleckfiebers zu befähigen (da Rocha-Lima); auch genügt nach v. Prowazek der Stich einer einzigen infizierten Laus, um die Ansteckung zu vermitteln. Es handelt sich bei dieser Übertragung des Fleckfiebers durch die Kleiderlaus nicht etwa um eine reinmechanische Verimpfung des Infektionsstoffes, sondern die Kleiderlaus dient dem Fleckfiebervirus als Zwischenwirt für seine exogene Vermehrung und Reifung. Dies ergibt sich sowohl aus den quantitativen wie aus den zeitlichen Bedingungen der Ansteckung durch die Kleiderlaus; in ersterer Beziehung ist hervorzuheben, daß bei der Übertragung durch die Laus eine so geringfügige Menge des Blutes, wie sie die Laus beim Saugakt in sich aufnimmt, zur Ansteckung genügt, während bei direkter Übertragung des Blutes auf das Versuchstier erst eine mehr als tausendfach größere Menge (nämlich mehrere Kubikzentimeter Blut) einen einigermaßen sicheren Erfolg verbürgt. Noch charakteristischer sind die zeitlichen Bedingungen der Infektion; erst 4—5 Tage, nachdem die Laus Blut von einem Fleckfieberkranken gesogen hat, erlangt sie die Fähigkeit, die Ansteckung auf einen anderen empfänglichen Organismus zu übertragen. Es muß also in diesen ersten Tagen eine Vermehrung des Virus im Körper der Laus stattgefunden haben. Daß diese Vermehrung des Fleckfiebervirus in der Laus nicht etwa nur (ähnlich wie diejenige des Pestbazillus im Floh) ausschließlich im Darminhalt stattfindet, daß vielmehr wie bei einem echten Reifungsprozeß im Zwischenwirt (z. B. bei der Reifung des Malariaparasiten im Körper des Anopheles) ein aktives Eindringen des Erregers in die Gewebe des Zwischenwirtes stattfindet, dafür spricht das gelegentlich von Ricketts und

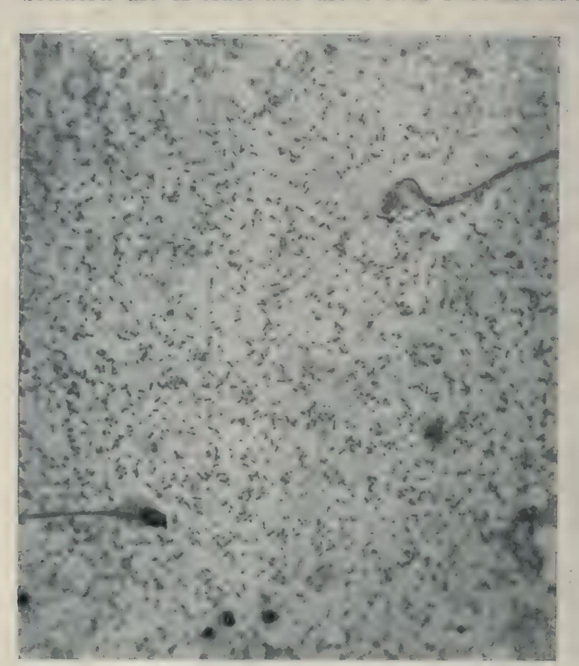


Fig. 1. Rickettsia Prowazeki. Ausstrichpräparat aus infizierter Kleiderlaus. (Nach einem Originalphotogramm von da Rocha-Lima.) (Vergr. 1 : 1000.)

Wilder, sowie von da Rocha-Lima konstatierte Übergehen der Infektion von einem infizierten Weibchen auf die junge Brut, ohne das letztere selbst schon Gelegenheit gehabt hätte, Blut eines Erkrankten aufzunehmen; doch scheint diese germinative Infektion hier nur ausnahmsweise vorzukommen, im Gegensatz zum afrikanischen Zeckenfieber, bei dem sie die Regel darstellt (vgl. im Abschnitt Rekurrens).

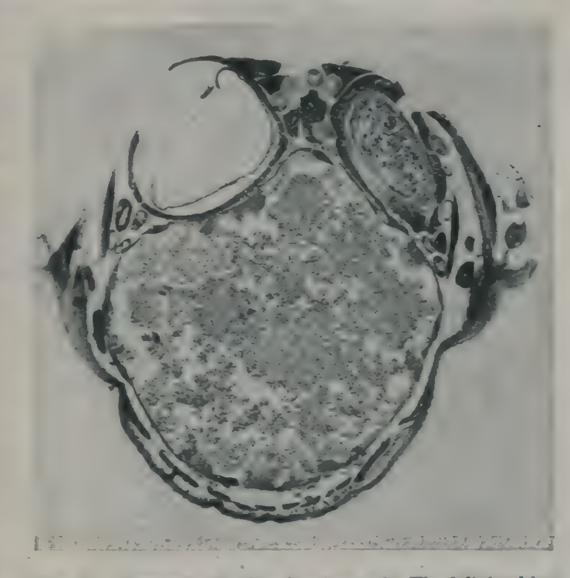


Fig. 2. Querschnitt durch eine mit Fleckfieberblut infizierte Kleiderlaus. (Originalphotogramm von da Rocha-Lima.) Schon bei dieser schwachen Vergrößerung sind die stark vergrößerten infizierten Darmepithelien deutlich sichtbar.

Diese schon aus dem Ergebnis der Tierversuche sichergestellte Tatsache der Vermehrung des Fleckfiebervirus im Körper der Kleiderlaus wird nun durch die direkte mikroskopische Untersuchung infizierter Läuse vollauf bestätigt. Schon im Jahre 1910 wiesen Ricketts und Wilder in Mexiko in Ausstrichpräparaten aus infizierten Kleiderläusen zahlreiche ovale Gebilde mit Polfärbung und zentraler heller Lücke, ähnlich den Bazillen der hämorrhagischen Septikämie, nach; ähnliche Gebilde wurden durch v. Prowazek in Serbien im Jahre 1913, sowie von Sergent, Foley und Vialatte in Tunis im Jahre 1914 beobachtet und von letzteren Autoren bereits mit Wahrscheinlichkeit als in ursächlicher Beziehung zum Fleckfieber stehend angesprochen. Während des Krieges erbrachten dann da Rocha-Lima und unabhängig von ihm Töpfer den Nachweis, daß die genannten Gebilde in der Tat die Form des

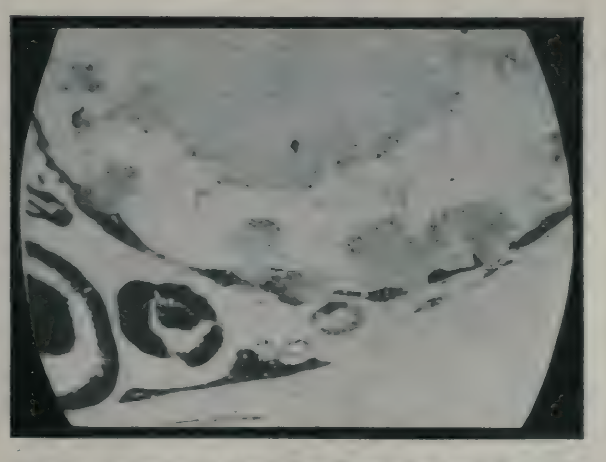


Fig. 3. Querschnitt durch den Darm einer mit Rickettsia Prowazeki infizierten Kleiderlaus bei starker Vergrößerung. (Originalphotogramm von da Rocha-Lima). Normale und infizierte Epithelzellen in verschiedenen Stadien.

Fleckfiebervirus in der Laus darstellen; dafür sprach nicht nur die Regelmäßigkeit und Massenhaftigkeit dieses Befundes bei infizierten Läusen, während ähnliche Gebilde in normalen Läusen nur sehr viel seltener vorkommen, sondern vor allem auch der strenge Parallelismus zwischen diesem morphologischen Befunde und der Ansteckungsfähigkeit der betreffenden Läuse; entsprechend der Dauer des bereits von Nicolle festgestellten Latenzstadiums des Fleckfiebererregers in der Laus ist vor Ablauf der ersten 4—5 Tage nach der Aufnahme virushaltigen Blutes weder Ansteckungsfähigkeit noch auch das Vorhandensein der genannten mikroskopischen Gebilde im Lausekörper wahrzunehmen; ebenso fehlt die Ansteckungsfähigkeit wie der morphologische Befund im Ausstrichpräparat, wenn die Laus bei einer Temperatur unter 24° gehalten wird, die offenbar für die Entwicklung des Erregers nicht ausreicht — (das Optimum scheint bei 32° zu liegen) — oder wenn die Laus nicht das Blut eines fiebernden, sondern eines in Genesung befindlichen Fleckfieberkranken gesogen hat. Den endgültigen Beweis für das aktive Eindringen des Fleckfiebererregers in die Gewebe des Zwischenwirtes, sowie zugleich die vollständige Kenntnis des Entwicklungszyklus des Fleckfiebererregers in der Kleiderlaus verdanken wir den mühevollen Untersuchungen von da Rocha-Lima an Serienschnitten infizierter Läuse. Es ergab sich, daß in Läusen, welche Fleckfieberblut gesogen haben (und nur in diesen, nicht aber in Läusen von Gesunden oder von Personen, die an anderen fieberhaften Infektionskrankheiten leiden), eine charakteristische Entwicklung der oben beschriebenen als Fleckfiebererreger anzusprechenden Gebilde im Inneren der Epithelzellen des Magendarmkanals zustande kommt; die intrazelluläre Vermehrung der Parasiten findet dabei in solchem Maße statt, daß das ganze Innere der Epithelzellen von den oben beschriebenen Gebilden erfüllt ist und die befallenen Zellen nach dem Lumen des Magendarmkanals ballonartig aufgebläht erscheinen und schließlich platzen, um die Parasiten in das Darminnere zu entleeren; die befallenen Zellen erscheinen in Giemsa-Präparaten im Gegensatz zu der normalen blauen Färbung des Plasmas der übrigen Zellen, entsprechend dem Farbenton der in ihnen liegenden Parasiten, blaßrötlich verfärbt. Besonders wichtig ist auch die von Sikora (im Laboratorium von da Rocha-Lima) gemachte Feststellung, daß die charakteristischen Parasiten sich auch in den Speicheldrüsen der Laus nachweisen lassen. da Rocha-Lima nennt den von ihm in seiner Entwicklung in der Laus erkannten Fleckfiebererreger **„Rickettsia Prowazeki"**, zum Andenken an die beiden Forscher, welche diesen Parasiten gleichfalls schon gesehen hatten und dem Fleckfieber anläßlich ihrer Erforschung der Seuche selbst zum Opfer gefallen sind. Bestätigt wird die ätiologische Bedeutung der Rickettsien durch die neuerdings von Otto gemachte Beobachtung der spezifischen Agglutinabilität dieser Gebilde durch Serum von Fleckfieberkranken.

Die Züchtung der Rickettsien in der Kleiderlaus ist wesentlich erleichtert, seitdem Nöller festgestellt hat, daß Kleiderläuse mit Ferkelblut ernährt werden können, während eine dauernde Ernährung derselben mit dem Blut der gewöhnlichen Laboratoriumstiere nicht möglich ist und daher früher die Züchtung des Fleckfiebererregers an das Vorhandensein von fleckfieberkranken Menschen gebunden war. Eine künstliche Züchtung der Rickettsien außerhalb der Laus ist bisher auf

keine Weise, weder bei Luftzutritt noch bei Luftabschluß, weder auf Nährböden mit menschlichem Eiweiß oder Blut noch auf solchen mit Läuseextrakt gelungen. Diese Tatsache in Verbindung mit der schwierigen Färbbarkeit der Rickettsia, sowie vor allem mit dem Vorhandensein eines echten exogenen Entwicklungsprozesses im Zwischenwirt spricht dafür, daß der Fleckfiebererreger zu den Protozoen gehört und nicht etwa zu den Bakterien, wohin ihn einige Forscher auf Grund seiner morphologischen Eigenschaften stellen möchten. Eine Lücke der Forschung besteht noch in dem fehlenden unzweifelhaften Nachweis der Rickettsia Prowazeki im Blute oder Gewebe des an Fleckfieber erkrankten Menschen oder künstlich infizierten Tieres; ob die von Proescher, sowie von Hauser bei Fleckfieber beschriebenen Befunde diplobazillenartiger Gebilde in den Gefäßendothelien auch von anderer Seite bestätigt werden und sich in den Entwicklungskreis der Rickettsia einfügen lassen, bleibt abzuwarten; auch möchte ich die Möglichkeit noch sehr wohl offen lassen, daß ein bisher unbekanntes Glied, vielleicht submikroskopischer Größenordnung, in dem Entwicklungszyklus des Fleckfiebererregers zwischen der Form der Rickettsia in der infizierten Laus und seiner Form im menschlichen Organismus vorhanden sei; hierdurch würde sich die auffallende Beobachtung von da Rocha-Lima erklären, daß durch die Fäzes fleckfieberinfizierter Läuse keine experimentelle Übertragung des Fleckfiebers auf Versuchstiere möglich ist, obwohl diese Fäzes zahlreiche Rickettsien enthalten. — Die Identität des Fleckfiebervirus in der Laus mit demjenigen im erkrankten Menschen wird übrigens einwandfrei durch die Ergebnisse der kreuzweise ausgeführten Immunisierungsversuche bewiesen: Meerschweinchen, welche eine Infektion mit Läusevirus überstanden haben, sind einer nachträglichen Impfung mit menschlichem Fleckfieberblut gegenüber refraktär und umgekehrt; hierdurch wird ebenso wie durch den negativen Ausfall der mit Blut von Fleckfieberrekonvaleszenten, sei es bei direkter Verimpfung, sei es mittelbar durch die Laus, einwandfrei bewiesen, daß die experimentelle Fleckfieberinfektion durchaus spezifisch ist und nicht etwa auf unspezifischen Giftstoffen aus dem menschlichen Blut oder dem Saft der Laus beruht.

Betreffs der Verhältnisse der **Immunität** beim Fleckfieber sind im übrigen folgende Tatsachen bekannt. Das einmalige Überstehen der Erkrankung hinterläßt sowohl beim Menschen wie beim Versuchstier eine weitgehende und lange andauernde Immunität. Es zeigt sich diese Tatsache in der menschlichen Epidemiologie darin, daß das Fleckfieber innerhalb einer durchseuchten Bevölkerung weitaus milder verläuft als bei nicht durchseuchten Personen (vgl. weiter unten); auch wird diese Erfahrung praktisch verwendet, indem man, wenn möglich, in Fleckfieberbaracken nur durchseuchtes Personal beschäftigt. Diese aktive Immunisierung wird nach Versuchen von Nicolle nur durch Infektion mit lebenden Erregern, also durch wirkliches Überstehen des Fleckfiebers, nicht aber durch Vorbehandlung mit abgetötetem Virus (z. B. durch $^1/_4$ stündiges Erhitzen von Fleckfieberblut auf 50°) erreicht; allerdings kommt auch auf letzteren Wege ein gewisser unvollständiger Impfschutz zustande, der aber als passiver Immunisierungsvorgang gedeutet werden muß und ebenso durch Verimpfung von Rekonvaleszentenserum erzielt werden kann; die Erfahrungen über heilende Wirkung des Rekonvaleszentenserums sind bisher auch im Tierversuch durchaus nicht ermutigend. Der Gehalt an Schutzstoffen im Serum des Genesenen ist am stärksten ausgesprochen zwischen dem 8. und 11. Tage nach der Entfieberung, sinkt aber schon in wenigen Wochen bis zum völligen Verschwinden herab; das lange Fortbestehen der Immunität bei Fleckfieber beruht also im wesentlichen auf Gewebsimmunität (wie z. B. bei Variola). Die Aussichten auf eine praktische Verwertung aktiver oder passiver Immunisierung zur Verhütung oder Heilung des Fleckfiebers sind also bisher recht gering.

Ebensowenig ist es bisher gelungen eine praktisch brauchbare spezifische Serumreaktion, etwa nach Art der Wassermannschen Reaktion, für Fleckfieber aufzufinden; Serum von Fleckfieberkranken gibt zwar mit Extrakten von Fleckfieberorganen, ebenso wie umgekehrt Extrakte der roten Blutkörperchen eines Fleckfieberkranken mit Serum eines Rekonvaleszenten, unter Umständen Komplementbindung; doch abgesehen davon, daß verschiedene wässerige Extrakte sich in sehr ungleicher Weise hierfür eignen (so daß in manchen Versuchsreihen nur negative Ergebnisse erzielt wurden), abgesehen ferner von dem praktisch sehr ins Gewicht fallenden Übelstande, daß die Reaktion gerade beim Beginn der Erkrankung, wo sie für die rechtzeitige Erkennung der Seuche von Bedeutung wäre, fehlt und erst kurz vor der Entfieberung auftritt, handelt es sich vor allem nicht um eine spezifische Reaktion, da sie besser noch als mit Fleckfieberorganextrakten mit alkoholischem luetischen Leberextrakt (nicht aber mit Extrakten aus normalen Organen) zustande kommt (Delta, E. Gotschlich, Schürmann und Bloch, Papamarku). Offenbar sind sowohl bei Lues wie bei Fleckfieber, infolge der beiden Infektionen gemeinsamen Läsionen der Gefäße, gewisse nicht-spezifische Eiweißstoffe oder Lipoide im Blutserum vorhanden, welche mit Organextrakten Komplementbindung geben; ebenso kommt beim Fleckfieber, wie bei der Lues bei Verdünnung des Serums mit destiliertem Wasser durch Globulinausfüllung eine Trübungsreaktion zustande (Weltmann).

Der spezifischen Agglutinationswirkung, welche das Serum von Fleckfieberkranken gegenüber den in infizierten Kleiderläusen enthaltenen Rickettsien ausübt, wurde bereits oben gedacht; es bleibt abzuwarten, ob es gelingt, diese spezifische Reaktion für die Praxis brauchbar zu gestalten. Außerdem gibt das Serum von Fleckfieberkranken eine deutliche Agglutination mit verschiedenen Kulturen, die aus Fleckfieberkranken gezüchtet sind; schon die Tatsache, daß nachweislich ganz verschiedene Bakterienarten, wie z. B. einerseits der anaërobe Bazillus von Plotz (dieser allerdings nur bis zu geringer Titerhöhe, 1:200; vgl. auch S. 1081), andererseits die aëroben Proteusstämme X_2 und X_{19} von Weil und Felix von Fleckfieberserum agglutiniert werden, beweist, daß es sich hier nur um unspezifische (heterologe) Agglutination handelt, d. h. um eine Reaktion mit Kulturen, die mit dem Fleckfieber ätiologisch nichts zu tun haben. Unbeschadet dieser theoretischen Einwände muß aber anerkannt werden, daß die Weil-Felixsche Reaktion praktisch ein außerordentlich brauchbares Hilfsmittel für die Fleckfieberdiagnose darstellt. Die Verhältnisse liegen hier in gewissen Sinne anolog wie bei der Bewertung der Wassermannschen Reaktion für die Diagnose der Syphilis; wenn es sich auch bei der Wassermannschen Reaktion nicht um eine spezifische Lues-Antigen-Lues-Antikörper-Bindung, sondern um eine unspezifische Lipoïdreaktion handelt, so ist doch ihre hohe praktische Bedeutung, ja ihre Unentbehrlichkeit für die Syphilisdiagnostik unbestritten. So kommen auch für die Bewertung der Weil-Felixschen Reaktion für die Fleckfieberdiagnostik in erster Linie die tatsächlichen Verhältnisse der Reaktion in Betracht, während ihre theoretische Erklärung, welche bisher noch nicht in befriedigender Weise gelungen ist, demgegenüber praktisch an Bedeutung zurücktritt. Die Weil-Felixsche Reaktion wird genau wie die Widalsche Reaktion beim Abdominaltyphus angestellt. Das Fleckfieberserum wird in Verdünnungen von 1:50, 1:100 und 1:200 verwendet; die Ablösung erfolgt bei makroskopischer Betrachtung nach 2 Stunden. Als Kulturen*) dienen Proteusstämme, die zuerst von Weil und Felix aus dem

*) Neuerdings wird auch ein haltbares Weil-Felix-Diagnostikum (nach Schiff), analog dem Fickerschen Typhusdiagnostikum, in den Handel gebracht.

Harn von Fleckfieberkranken, später auch ziemlich häufig aus dem Blut der Erkrankten (Dienes, G. Wolff) sowie aus ihren Fäzes gezüchtet wurden; praktisch wird allgemein der Stamm X_{19} verwendet, der sich durch hohe Agglutinabilität auszeichnet, während die Stämme X_2 nur viel geringere Titerzahlen aufweisen. Die Weil-Felixsche Reaktion ist für Fleckfieber durchaus charakteristisch; nach dem übereinstimmenden Ergebnis aller Untersuchungen aus verschiedenen weit entlegenen Orten (russischer Kriegsschauplatz, Balkan, asiatische Türkei) tritt die Agglutination mit X_{19} bei Fleckfieber in fast 100% der Fälle auf; manchmal ist sie schon am 2. Krankheitstage bemerkbar, in der Hälfte der Fälle schon nach Ablauf der ersten Woche und fast ausnahmslos zur Zeit des Beginns der Entfieberung; hier werden auch die höchsten Titerzahlen (bis 1:50000) erreicht. Beweisend für Fleckfieber ist zunächst die Titerhöhe, insofern ein Ausfall der Reaktion von 1:100 und darüber fast nur bei Fleckfieber beobachtet wird und bei Gesunden und anderen Erkrankten nur selten vorkommt und selbst positive Reaktionen in der Verdünnung von 1:25 nur bei 8—12% von Nichtfleckfieberkranken sich finden, — vor allem aber auch das Ansteigen des Titers bei wiederholter, durch Intervalle von 3—4 getrennten Untersuchungen (Zlocisti); auch eine Beziehung des Verlaufes der Weil-Felixschen Reaktion zum klinischen Krankheitsbilde ist nach letzterem Autor unverkennbar, insofern schwere und tötliche Fälle meist ein verspätetes Auftreten der Reaktion und niedrigeren Titer aufweisen, während gerade bei leichten unkomplizierten Fällen sich sehr hohe Agglutinationswerte finden und gelegentlich selbst nach mehreren Monaten noch ein positiver Ausfall der Weil-Felixschen Reaktion beobachtet wird. So viel über die praktische Verwertung dieser Reaktion. Für ihr theoretisches Verständnis darf nicht vergessen werden, daß ähnliche Reaktionen auch mit anderen aus dem Organismus an Fleckfieberkranken gezüchteten Kulturen beobachtet werden, so z. B. mit manchen (im Gegensatz zu den X-Stämmen als „unspezifisch" bezeichneten Proteuskulturen) (Weil), sowie mit einem Koli- (Paneth) und einem Pyocyaneusstamm, — wobei allerdings diese Kulturen nicht nur von Fleckfieberseren, sondern auch von Normalseren oder Seren anderer Kranker gelegentlich beeinflußt werden. Ferner ist die Agglutination mit dem Bazillus Plotz zu erwähnen, die allerdings nur bei mikroskopischer Beobachtung und auch dann nur in etwa der Hälfte der Fleckfieberfälle in Erscheinung tritt. Die Ausflockung der X-Stämme durch Fleckfieberseren ist eine echte Agglutination und folgt allen auch sonst für die Agglutinine festgestellten Regeln (Hamburger und Bauch); übrigens übt das Fleckfieberserum gegen X_{19} auch im Tierversuch elektiv bakterizide Wirkung (Friedberger), sowie Komplementbindung (Kolle und Schloßberger, Papamarku) und präzipitierende Wirkung aus (E. Friedberger).

Die Deutung dieser höchst auffallenden Erscheinung, daß das Krankenserum bei Fleckfieber in elektiver Weise, nach Art echter Immunitätsreaktionen, auf einen Bazillus wirkt, der doch ätiologisch mit dem Fleckfieber nichts zu tun hat, ist in verschiedener Weise versucht worden. Zunächst dachte man an Paragglutination (im Sinne von Ph. Kuhn); doch wurde hiergegen geltend gemacht: einmal die Dauerhaftigkeit dieser Agglutinationsfähigkeit, welche den Kulturen trotz hundertfacher Überimpfungen als beständiges Merkmal anhaftet, während die (durch Symbiose eines banalen Keimes mit dem echten Erreger angezüchtete)

Paragglutinabilität meist (allerdings keineswegs immer) nur vergänglicher Natur ist; zweitens wies Friedberger durch Bindungsversuche (nach Art des Castellanischen Versuches) nach, daß die Antikörper in einem durch Vorbehandlung von Kaninchen mit dem Stamm X_{19} erhaltenen spezifischen Imunserum mit den im Fleckfieberblut vorhandenen Agglutininen X_{19} in bezug auf ihre Bindungsverhältnisse identisch sind; gegen die völlige Identität beider Arten von Antikörpern spricht allerdings ihre von Hamburger und Bauch festgestellte ungleiche Widerstandsfähigkeit gegen Erhitzung, indem die im Fleckfieberblut enthaltenen Agglutinine schon bei 55—60°, die im Imunserum enthaltenen dagegen erst bei 75—80° unwirksam werden (falls nicht etwa diese ungleiche Resistenz durch die verschiedene Konzentration der Immunsubstanz in beiden Fällen verursacht ist). Eine andere Möglichkeit der Erklärung wurde in dem Sinne versucht (Dietrich, Wolff), daß die Proteusstämme bei Fleckfieber eine Mischinfektion darstellen; mit diesem Erklärungsversuch ist aber weder die außerordentliche Regelmäßigkeit, noch die enge Beziehung der Weil-Felixschen Reaktion zum klinischen Krankheitsverlauf zu vereinbaren. So bleibt vorläufig als letzte Möglichkeit der Erklärung die übrig, daß es sich bei der Weil-Felixschen Reaktion um Bildung von nichtspezifischen Agglutininen im Blute des an Fleckfieber Erkrankten handelt, die zufällig gerade auf den Rezeptorenapparat des Stammes X_{19}, in geringerem Grade übrigens auch auf andere Proteusstämme, eingepaßt sind (Kolle und Schloßberger, sowie Hamburger und Bauch); eine solche heterogenetische Antikörperbildung ist nicht ohne Analogie und erstmalig von Forßman beschrieben, sowie später von Friedberger und Schiff bestätigt, indem z. B. durch Vorbehandlung des Kaninchens mit Meerschweinchennierenzellen Hämolysine erzeugt werden, die gegen Hammelblutkörperchen gerichtet sind. Diese Auffassung der Weil-Felixschen Reaktion als auf heterogenetischer Antikörperbildung beruhend, trägt am besten allen tatsächlichen Verhältnissen, nicht nur dieser Agglutinationserscheinung sondern der gesamten neueren experimentellen Fleckfieberforschung Rechnung; es kann nicht genug hervorgehoben werden, daß man die Gesamtheit unserer Erfahrungen über Fleckfieber im Auge behalten muß, wenn man nicht durch die einseitige Bewertung einer praktisch auch noch so brauchbaren Agglutinationsreaktion auf ganz falsche Bahnen gedrängt werden will. Selbstverständlich hat es nicht an Versuchen gefehlt die Kulturen, mit welchen diese scheinbar spezifische Reaktion zustande kommt, als Erreger des Fleckfiebers anzusprechen, wie neuerdings Friedberger für den Stamm X_{19} direkt die Bezeichnung „Bac. typhi exanthematici" vorschlägt und vorher schon Plotz dieselbe ätiologische Rolle für seinen Bazillus in Anspruch genommen hatte. Aber schon die Tatsache, daß auf Grund derselben Beweisführung mehrere voneinander ganz verschiedene Mikroorganismen als Fleckfiebererreger angesprochen werden, zeigt das Unmögliche dieser Auffassung, ganz abgesehen davon, daß sich eine solche Theorie weder mit den Tatsachen der experimentellen Übertragung des Fleckfiebers auf Versuchstiere (Nicolle u. a.), als vor allem auch nicht mit den praktischen Erfolgen der Fleckfieberbekämpfung vereinbaren ließe; denn, wie schon erwähnt, wissen wir jetzt, — und die auf dieser wissenschaftlichen Grundlage aufgebaute Prophylaxe hat sich glänzend bewährt — daß das Fleckfieber nicht direkt von Mensch zu Mensch, sondern nur durch Vermittlung eines spezifischen Zwischenwirtes (der Kleiderlaus) übertragen wird und daß durch Entlausung allein (wenn auch sonst alle äußeren Bedingungen für die Verbreitung der Seuche gegeben zu sein scheinen) die Ansteckung sofort und sicher verhindert wird (Nicolle, Conseil, Jürgens u. a.); mit diesen Erfahrungen ist die Annahme eines Fleckfiebererregers, der nach Art des Bac. X_{19} mit dem Urin ausgeschieden wird und demgemäß — ähnlich wie der Typhusbazillus — direkt von Mensch zu Mensch übertragbar sein müßte, schlechterdings unvereinbar.

Geringere Schwierigkeiten der Erklärung bereiten einige andere Serumreaktionen des Fleckfieberblutes mit unspezifischen Krankheitserregern. So ist z. B. schon von Nicolle in Tunis (wo allerdings Maltafieber endemisch ist) häufig eine Agglutination des Fleckfieberserums mit dem Erreger des Maltafiebers beobachtet worden. Ferner ist von einigen Seiten behauptet worden, daß bei einem sehr großen Prozentsatz von Fleckfieberkranken (auch solchen, die nicht der Typhusschutzimpfung unterworfen gewesen waren) eine positive Widalsche Reaktion gegenüber Typhusbazillen zu beobachten sei; auf Grund dieser Feststellung waren ja sogar Roßberger und Spät zu der sonderbaren Schlußfolgerung gekommen, das Fleckfieber sei gar keine Infektionskrankheit sui generis, sondern nur eine Modifikation des Abdominaltyphus. Dem gegenüber stehen aber

auch zahlreiche negative Beobachtungen und insbesondere die Feststellungen von Weil und Felix, sowie von Meinicke, nach denen bei Personen, die vorher nachweislich keinen Typhus durchgemacht haben, insbesondere bei Kindern, die Widalsche Reaktion mit Typhusbazillen im Verlauf des Fleckfiebers nur selten positiv ist. Andererseits sei auf die Beobachtung von Munk und Weltmann hingewiesen, daß der im Verlauf des Fleckfiebers etwa auftretende positive Typhus-Widal nur von ganz kurzer Dauer ist und nach Entfieberung wieder verschwindet. Es handelt sich also offenbar um eine unspezifische Provokation einer früher vorhandenen Produktion von Agglutininen, wie sie neuerdings von Fleckseder im Verlauf verschiedener fieberhaften Erkrankungen beobachtet und von Conradi treffend als anamestische Reaktion bezeichnet worden ist; das häufige Auftreten solcher unspezifischer Reaktionen in Gebieten, die gleichzeitig in weitem Umfange mit Fleckfieber und Abdominaltyphus verseucht sind, kann daher nicht wundernehmen.

Für das Verständnis der **Epidemiologie** des Fleckfiebers ist die experimentell gewonnene Erkenntnis von der Übertragung des Erregers durch die Kleiderlaus von grundlegender Bedeutung geworden; erinnern wir uns, daß es ja auch gerade die epidemiologische Erfahrung von der unter verschiedenen äußeren Verhältnissen so außerordentlich verschiedenen Ansteckungsfähigkeit dieser Seuche gewesen, die schon zu einer Zeit, als die Ätiologie des Fleckfiebers noch ganz dunkel war, die Annahme einer Übertragung der Ansteckung durch stechendes Ungeziefer als die wahrscheinlichste nahegelegte. Während unter ungünstigen hygienischen Bedingungen, insbesondere bei engem Zusammenwohnen und bei großer Unreinlichkeit, also unter Verhältnissen, welche die Verlausung begünstigen, das Fleckfieber eine außerordentliche Ansteckungsfähigkeit zeigt, ist diese wesentlich geringer oder fehlt ganz, wenn der Erkrankte in tadellos reinlicher Weise untergebracht ist, selbst wenn dauernder Kontakt und intimste Berührung mit den Personen der nächsten Umgebung stattfindet. In früheren Zeiten wurden diese Beobachtungen irrtümlich in folgender Weise gedeutet: Man setzte das Fleckfieber in Parallele mit den akuten Exanthemen und nahm an, daß die Ansteckung im wesentlichen durch die Luft erfolge; der Einfluß der genannten ungünstigen hygienischen Bedingungen wurde, abgesehen von der (auch heute noch anzuerkennenden Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit) in der durch Unreinlichkeit und mangelhafte Lüftung bedingten Begünstigung der Luftinfektion gesucht und man bestrebte sich daher, das Fleckfieber in erster Linie durch möglichst ausgiebige Lüftung der Unterkunftsräume, ja durch Freiluftbehandlung, zu bekämpfen. Diese Theorie vermochte aber in keiner Weise zu erklären, warum dann nicht auch unter günstigen hygienischen Bedingungen die Ansteckung viel häufiger vorkommt, wie das ja bei Infektionskrankheiten mit unzweifelhafter Übertragung durch die Luft (wie bei Influenza und Lungenpest) regelmäßig der Fall ist; ja, für diese Seuchen ist es ja geradezu kennzeichnend, daß ihre Verbreitung sich nur nach der Häufigkeit des Kontaktes richtet und keine Beziehungen zu den sozialen Verhältnissen aufweist. Dieser Widerspruch kam in der vorbakteriologischen Zeit deshalb nicht zum Bewußtsein, weil man sich damals unter „Luftinfektion“ etwas ganz Anderes vorstellte und die Ursache der Seuchen in üblen Ausdünstungen, Miasmen u. dgl. suchte. Durch die nunmehr gewonnene Erkenntnis, daß das Fleckfieber durch den Stich der Kleiderlaus übertragen wird, sind alle epidemiologischen Tatsachen der Verbreitung dieser Seuche restlos erklärt; mehr noch,

die Epidemiologie des Fleckfiebers hat nicht nur das Ergebnis der ätiologischen Forschung vollauf bestätigt, sondern hat auch erwiesen, daß außer der experimentell festgestellten Übertragung des Virus durch die Kleiderlaus (und außer der unter natürlichen Verhältnissen kaum je in Betracht kommenden Verimpfung durch das Blut des Erkrankten) eine Ansteckung auf anderem Wege nicht stattfindet. In

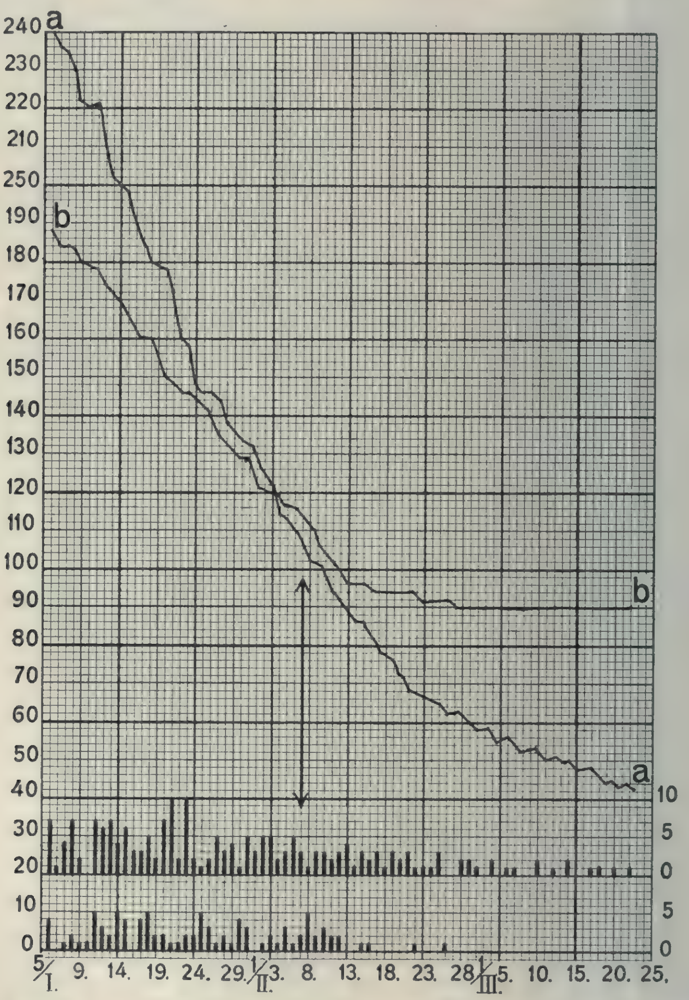


Fig. 4. Verlauf einer Fleckfieberepidemie in zwei Kompagnien (*a* nicht entlaust, *b* entlaust; ↕ Zeitpunkt der Entlausung). Die beiden ausgezogenen Kurven geben die Zahl der Gesundgebliebenen, die beiden unteren Diagramme die tägliche Zahl der Neuerkrankungen an. (Nach Jürgens.)

letzterer Beziehung waren insbesondere zwei Möglichkeiten ins Auge zu fassen: Falls im Sinne der früheren Theorie das Fleckfieber sich auf dem Luftwege verbreiten sollte (was manche Forscher auch jetzt noch als eine neben der Ansteckung durch Kleiderläuse zutreffende Möglichkeit annehmen möchten, so mußte sowohl im Tierversuch eine

Übertragung der Infektion durch die Exkrete der oberen Atmungswege möglich sein, als auch der läusefreie Patient sich noch als ansteckungsfähig erweise; beides ist unzutreffend, wie die darauf hingerichteten Versuche und die neuen epidemiologischen Erfahrungen einwandfrei dartun. Der läusefreie oder entlauste Fleckfieberkranke ist nicht mehr ansteckend; schon vor dem Kriege hat Conseil in Tunis festgestellt, daß die sonst so häufigen Fälle von Spitalinfektion vollständig ausblieben, wenn die Erkrankten vor Aufnahme in die Absonderungsräume zunächst auf einer besonderen Aufnahmestation durch gründliche Körperreinigung und Kleiderwechsel von ihren Kleiderläusen befreit worden waren; die Isolierbaracken blieben dann frei von Spitalinfektionen, während solche auf der verlausten Aufnahmestation natürlich noch vorkamen. In weitestem Umfange ist die Tatsache, daß der läusefreie Fleckfieberkranke die Infektion nicht mehr verbreiten kann, durch die Erfahrungen dieses Krieges bestätigt worden; besonders charakteristisch sind die Beobachtungen von Jürgens bei der Epidemie im Gefangenenlager von Kottbus; während des Fortschreitens der Arbeiten zur Entlausung des ganzen Lagers wurde in einwandfreier Weise festgestellt, daß in den bereits entlausten Abteilungen die Entwicklung der Seuche sofort zum Stehen kam und nur noch solche Erkrankungen zum Ausbruch gelangten, die sich bereits im Inkubationsstadium befunden hatten; nach Ablauf dieser Zeit kam keine weitere Infektion mehr zur Beobachtung, obgleich Fleckfieberkranke mit Gesunden im engstem Kontakt nebeneinander lagen; andererseits ging in den nicht entlausten Abteilungen die Infektion weiter, solange überhaupt noch empfängliche Individuen vorhanden waren. Wenn so einerseits der läusefreie Fleckfieberkranke nicht mehr ansteckend ist, so konnte andererseits beobachtet werden, daß infizierte Läuse für sich allein auch getrennt vom Fleckfieberkranken die Ansteckung auf Gesunde übertragen können: so erklären sich die Laboratoriumsinfektionen beim Arbeiten mit infizierten Läusen, sowie die alte Erfahrung, daß das Fleckfieber auch durch indirekten Kontakt (vermittelst Kleidern, Wäsche, Pelzen) sogar auf weite Entfernungen hin verschleppt werden kann. — Es bleibt nur noch die Möglichkeit zu erörtern, ob nicht außer der Kleiderlaus auch anderes stechendes Ungeziefer, insbesondere die so nahe verwandte Kopflaus, das Fleckfieber unter natürlichen Verhältnissen übertragen. Heymann hat diese Frage einer eingehenden kritischen Prüfung unterzogen und kommt zu dem Schlusse, daß für eine solche Beteiligung der Kopflaus bisher experimentelle Beweise nicht vorliegen, während die epidemiologischen Erfahrungen durchaus dagegen sprechen; in der Tat sind Kopfläuse auch in Deutschland, insbesondere nnter den Schulkindern, immer noch recht verbreitet, während Kleiderläuse mit zunehmender hygienischer Kultur immer mehr zurückgedrängt worden sind und jetzt nur noch bei ganz vereinzelten verwahrlosten Individuen vorkommen (Kißkalt); auch das früher besprochene gegenwärtige geographische Verbreitungsgebiet des Fleckfiebers stimmt gut mit dem Verbreitungsgebiet der Kleiderlaus überein; insbesondere erklärt sich so auch das Freibleiben der heißen Zone, weil die Kleiderlaus eine mäßige Temperatur bevorzugt und aus diesem Grunde für gewöhnlich sich nicht am Körper, sondern in den Kleidern des Menschen aufhält, wie schon ihr Name besagt.

Wenn so auf der einen Seite die epidemiologische Erfahrung vortrefflich mit dem Ergebnis der ätiologischen Forschung übereinstimmt und wir auf beiden Wegen zu dem Schluß gelangen, daß die natürliche Verbreitung des Fleckfiebers **ausschließlich** durch infizierte Kleiderläuse erfolgt, so existieren auch andererseits keine epidemiologischen Beobachtungen, die mit dieser Erkenntnis unvereinbart werden. Man hat zwar folgende Einwände geltend gemacht: Es werden Fälle von Ansteckung mit Fleckfieber angeführt, bei denen ein ganz kurzer Aufenthalt in einer Fleckfieberbaracke ohne jede direkte Berührung mit dem Kranken vorlag und bei denen insbesondere auch jeder Kontakt mit Läusen ausgeschlossen gewesen sein soll; solche Fälle waren es ja auch gerade, welcher früher die Vorstellung eines flüchtigen Kontagiums bei Fleckfieber nahe legten. Darauf ist zu antworten, daß das Vorhandensein der Ansteckung durch die Laus an einer verlausten Örtlichkeit überhaupt nie mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, wenn man bedenkt, daß ein einziger Läusebiß (der bei geringer Empfindlichkeit der Haut oft ganz unbemerkt bleiben kann) zur Ansteckung genügt und wenn man ferner weiß, wie leicht eine Kleiderlaus schon bei der geringsten Berührung (Anstreifen des Rockes u. dgl.) aus der Umgebung des Kranken aufgelesen werden kann; die Läuse vermögen sich mittels ihrer starken Krallen sofort festzuhalten, und insbesondere die jungen soeben aus dem Ei geschlüpften Exemplare sind wegen ihrer Kleinheit und Durchsichtigkeit oft nur sehr schwer zu bemerken. Nach einer Beobachtung von Schilling scheint sogar im Freien ein Transport von Kleiderläusen (beim Ansschütteln aus den Kleidern) durch den Wind bis auf Entfernungen von 50—100 m möglich zu sein. Wenn andererseits gegen die ursächliche Rolle der Kleiderlaus eingewendet wird, daß öfters auch in Fleckfieberbaracken Läusebisse ohne nachfolgende Ansteckung vorkommen, so ist zu bedenken, daß nicht die Kleiderlaus an sich, sondern nur diejenige, in welcher das Fleckfiebervirus zur Vermehrung gelangte, die Seuche überträgt, und es ist durchaus nicht gesagt, daß alle Kleiderläuse aus der Umgebung eines Fleckfieberkranken nun wirklich infektiös seien. Endlich ist geltend gemacht worden, daß die Infektion durch Läuse nicht imstande sei, das explosionsartige Auftreten mancher Fleckfieberepidemien zu erklären; bei näherer Betrachtung findet man aber in solchen Fällen, daß die Epidemie keineswegs mit einem Schlage zu ihrer erschreckenden Ausbreitung gelangt ist, sondern daß stets vorher eine Reihe von unerkannt gebliebenen (insbesondere mit Influenza verwechselten) Fällen vorausgegangen ist, die dann ihrerseits erst zu einer massenhaften Infektion der Läuse Veranlassung gegeben haben.

Die **Verhütung** und **Bekämpfung** des Fleckfiebers muß an den beiden Punkten einsetzen, an denen sich das Virus lebensfähig erhalten und vermehren kann: im erkrankten Menschen und in der infizierten Kleiderlaus. Da eine Vernichtung des Virus im erkrankten Menschen durch chemotherapeutische Maßnahmen bisher sich als unmöglich erwiesen hat, so bleibt nun übrig, den Erkrankten so zu isolieren, daß jede Verbreitung des in ihm enthaltenen Virus auf Kleiderläuse unmöglich wird; der Kranke ist also von den ihm etwa anhaftenden Läusen durch Körperreinigung und Wechsel von Kleidern und Wäsche vollständig zu befreien und in

eine läusefreie Umgebung zu verbringen. Hierzu ist die erste notwendige Vorbedingung die richtige und rechtzeitige Erkennung aller Krankheitsfälle. Diese Forderung ist nicht immer leicht zu erfüllen, da es einerseits stets zahlreiche Ärzte geben wird, die noch nie einen Fleckfieberfall gesehen haben, und da andererseits häufig, insbesondere am Anfang einer Epidemie, leichte und atypische Fälle von ganz kurzer Krankheitsdauer und ohne Exanthem vorkommen, die selbst für den Kenner die klinische Diagnose sehr schwierig gestalten. Man wird daher gut tun, unter Verhältnissen, die auch nur eine entfernte Möglichkeit der Einschleppung zulassen, bei verdächtigen Erkrankungen stets an Fleckfieber zu denken und eventuell einen sachverständigen Kollegen zuzuziehen; liegt ein verdächtiges Exanthem vor, so wird man sein Verhalten gegenüber der venösen Stauung beobachten und insbesondere die Untersuchung exzidierter Hautstückchen aus den Roseolen auf die von E. Fraenkel beschriebenen Gefäßveränderungen nicht verabsäumen; desgleichen ist das Blut des Patienten auf die Weil-Felixsche Reaktion zu prüfen (sowie durch Kontrolluntersuchungen auf Spirochäten und Widalsche Reaktion mit Typhuskultur das Vorhandensein von Rekurrens und Abdominaltyphus auszuschließen). Differentialdiagnostisch kommt gegenüber dem Fleckfieber bei schweren Fällen insbesondere in Betracht: Unterleibstyphus (zumal mit hämorrhagischer Diathese) sowie petechiale Meningokokkensepsis (außerdem pneumonische oder septikämische Pest); in allen diesen Fällen entscheidet in erster Linie die bakteriologische Untersuchung. Viel bedenklicher ist die Verwechslung leichter Fleckfieberfälle mit Influenza: mit der so oft mißbrauchten Diagnose „Influenza“ kann man gar nicht vorsichtig genug sein. Liegt schon ein Fleckfieberfall vor, so hat sich mir als das beste Mittel zur rechtzeitigen Erkennung weiterer Erkrankungen in der Umgebung bewährt, sämtliche Personen der Umgebung während etwa 2 Wochen täglich zweimal regelmäßig auf ihre Körpertemperatur untersuchen zu lassen, um sofort jedes leichte Fieber zu erkennen, und die betreffenden Personen abzusondern.

Die erforderlichen gesetzlichen Handhaben, betreffend Anzeigepflicht, Ermittlung und Absonderung der Kranken und krankheits- sowie ansteckungsverdächtigen Personen, sind durch das Reichsgesetz vom 30. Juni 1900 gegeben, unter das auch das Fleckfieber fällt.

Die Maßnahmen gegen die Läuse bezwecken einerseits die Vernichtung aller möglicherweise infizierten Läuse, die am Kranken oder seiner Umgebung haften, andererseits als persönliche Schutzmaßregeln die Fernhaltung der Läuse vom eigenen Körper.

Die Kleiderlaus oder Leiblaus (Pediculus vestimenti oder P. corporis) lebt, wie der Name sagt, hauptsächlich in der am Körper getragenen Kleidung und Wäsche und sucht die Körperoberfläche des Menschen nur beim Blutsaugen auf; in den Kleidern findet man die Läuse und ihre Eier (Nissen) insbesondere in den Nähten und Falten; am entkleideten Menschen sind die Läuse am häufigsten an den behaarten Stellen des Körpers, im Kopfhaar jedoch nur bei sehr starker Verlausung zu finden; unter verwahrlosten Verhältnissen ist dann auch die ganze Wohnung, insbesondere das Bett, verlaust. Die Läuse sind zu ihrer Ernährung unter natürlichen Verhältnissen ausschließlich auf das menschliche

Blut angewiesen und haben ein sehr starkes Nahrungsbedürfnis, insbesondere bei warmer Temperatur, so daß sie den Hunger bei 37° kaum einen Tag, bei 10—20° dagegen eine Woche aushalten; bei reichlicher Ernährung konnten gefangene Läuse bis über 6 Wochen lebend erhalten werden, wobei ein Weibchen während dieser Zeit faßt 200 Eier ablegt (Sikora) und hiernach die außerordentliche Vermehrung der Läuse verständlich wird. Unterhalb einer Temperatur von 25° werden keine Eier gelegt; unterhalb 20° findet keine Entwicklung der Larve statt, die unter günstigen Bedingungen sonst meist 6 Tage bis zum Ausschlüpfen braucht. Aus solchen kühl gehaltenen Nissen können aber noch nach 3—4 Wochen Läuse auskriechen, falls die Eier wieder in wärmere Temperatur gelangen. Da auch andererseits die Läuse selbst bei niedrigen Temperaturgraden bis zu 12° (Hase) sich lebensfähig erhalten und selbst mehrmaliges Einfrieren (Heymann) vertragen, so werden hierdurch die oben angeführten Fälle von Verschleppung des Fleckfiebervirus auf große Entfernungen und indirekter Ansteckung noch nach mehreren Wochen verständlich.

Die Abtötung der Läuse gelingt am sichersten durch Erhitzung, und zwar sterben bei 60° ausgewachsene Läuse und Larven binnen spätestens einer halben Stunde, Nisse binnen spätestens $^3/_4$ Stunden ab (B. Heymann). Am schonendsten ist die Einwirkung trockener Hitze, welche bei 60° selbst Pelze und Ledersachen nicht schädigt; diese Heißluftdesinfektion wird entweder in besonderen Apparaten mit Luftzirkulation (wie im Vondranschen Apparat) oder in inprovisierten Heißluftkammern, Kochkisten oder Backöfen, zur Not auch schon durch heißes Bügeln der Kleider erreicht. Noch rascher wirkt natürlich für Gegenstände, die es vertragen, die Dampfdesinfektion. Die Entlausung von Personen findet durch Kleiderwechsel und Bad statt. Für den Massenbetrieb der Entlausung von Personen und Gegenständen werden besondere Entlausungsanstalten eingerichtet, in denen Badegelegenheit, Dampfdesinfektions- und Heißluftapparate vorgesehen sind und die wie eine Desinfektionsanstalt streng in eine reine und in eine unreine Seite geschieden sind; solche Entlausungsanstalten lassen sich zweckmäßig unter Zuhilfenahme vorhandener Anlagen in Fabriken u. dgl. einrichten (vgl. über improvisierte Entlausungsanstalten im Felde bei Uhlenhuth und Olbrich sowie bei Friedberger). Zur Entlausung durch chemische Mittel eignen sich im großen am besten: 1. Cyanwasserstoff (nach Teichmann aus Cyannatrium durch Übergießen mit verdünnter Schwefelsäure ent-



Fig. 5. Kleiderlaus-Ei (unten). 1 : 15 und Kopflaus-Ei (oben). 1 : 15.



Fig. 6. Kleiderlaus-Ei nach etwa 48stündiger Entwicklung. 1 : 25.



Fig. 7. Junge Larve. 1 : 15.



Fig. 8. Geschlechtsreifes Weibchen. 1 : 15.

Entwicklung der Kleiderlaus (nach B. Heymann).

wickelt; das Verfahren darf wegen der Vergiftungsgefahr nur von geschulten Arbeitern ausgeführt werden, ist aber dann unbedenklich); 2. schwefelige Säure, die bei einem Gehalt von 4% SO_2 und einer Einwirkungsdauer von 4 Stunden zuverlässig wirkt und am einfachsten und billigsten durch Verbrennen von Stangenschwefel mit etwas Spiritus in flachen feuerfesten Pfannen, oder durch Verbrennen von Schwefelkohlenstoff in offener Pfanne (2½ Kilo auf 100 cbm Raum) erfolgt; da unverdünnter Schwefelkohlenstoff explosionsartig verbrennt, so verwendet man Zusätze von je 5 Volumprozenten Wasser und Spiritus; ein ähnliches Gemisch wird unter dem Namen Salforkose in den Handel gebracht. Von den sonst gebräuchlichen desinfizierenden Lösungen sind 3 und 5%ige wässerige Lösungen reiner Karbolsäure bei einer Anwendungszeit von ¾ Stunden bzw. 3 Stunden, sowie 3%ige Kresolseifenlösung binnen einer Stunde von zuverlässiger Wirkung; dagegen sind Formalin, Sublimat und Schmierseifenlösungen zur Entlausung unbrauchbar, da die Läuse durch ihren Chitinpanzer geschützt gegenüber der Einwirkung zahlreicher chemischer Substanzen sehr widerstandsfähig sind.

Die beste persönliche Schutzmaßregel gegen die Kleiderläuse ist Reinlichkeit an Körper und Wohnung, und durch diese einfachen Maßnahmen sind ja auch Kleiderläuse und Fleckfieber in Deutschland ausgerottet worden. Wo die Beobachtung dieser einfachen Reinlichkeitsmaßnahmen unmöglich ist, wie z. B. im Felde, ist das einzig wirklich zuverlässige Mittel die regelmäßige Benutzung von Bade- und Wäscheanstalten durch die Mannschaften, welche ja schon im Krimkriege (vgl. oben S. 1070) die besten Dienste geleistet haben und sich in diesem Kriege auch glänzend bewähren; über die Einrichtungen solcher Anstalten (vgl. z. B. bei Friedberger). Vielfach sind die Bemühungen gewesen, ein chemisches Entlausungsmittel zu finden, welches bei regelmäßiger Anwendung als Streupulver, Salbe oder dgl. sicher vor Verlausung schützen soll, ohne dabei schädigende Nebenmittel zu entfalten; ein Mittel, das allen diesen Anforderungen entspräche, ist jedoch bis jetzt noch nicht gefunden. Sehr wirksam ist nach Blaschko ein mit metallischem Quecksilber imprägnierter Brustlatz („Merkolintschurz)", der unter den Kleidern getragen wird; doch ist hierbei mit der Gefahr einer chronischen Quecksilbervergiftung zu rechnen. Empfohlen sind ferner Naphthalin oder Globol (= Paradichlorbenzol), ferner Lausofan (= Ketohexamethylen) oder schwarzer Pfeffer*) oder präzipitierter Schwefel, alle diese Mittel als Streupulver oder in Säckchen unter der Kleidung zu tragen; doch sind schon verschiedentlich Fälle von Haut- und Nierenreizung, sowie (bei Anwendung von Schwefel) Durchfälle beobachtet worden. Besonders muß vor Anwendung vor Geheimmitteln wegen der möglichen Vergiftungsgefahr gewarnt werden. Gewöhnliches Insektenpulver, selbst von bester Qualität, versagt fast vollständig.

Für Personen, die sich einer erheblichen Ansteckungsgefahr aussetzen müssen, hat man versucht (z. B. in verlausten Unterkunftsräumen, auf der unreinen Seite der Entlausungsanstalt, auf der Aufnahmestation von Isolierspitälern) eine läusesichere Schutz-

*) Darf nicht mit der bloßen Haut in Berührung kommen!

kleidung anzuempfehlen; das Hineinkriechen von Läusen ist insbesondere an den Öffnungen für die Hände, die Füße und den Hals zu befürchten. Ein gewisser weitgehender Schutz läßt sich schon durch Tragen von hohen Gummischuhen und Gummihandschuhen (v. Wasielewski), durch einen Anzug aus glattem Stoff (Neufeld) sowie durch Schutzstreifen mit Klebstoff (Flügge und Heymann) erreichen, die um die natürlichen Öffnungen der Kleidung gelegt wird. Sicheren Schutz gewähren nur solche Schutzanzüge (Flügge, Knack), die aus einem einzigen Stück bestehen und deren einzige Öffnung am Rücken vollständig läusedicht durch Leukoplaststreifen oder dgl. verschlossen werden kann.

Literatur.

Zusammenfassende Übersichten mit Literaturangaben:

Hirsch, Handbuch der historisch-geographischen Pathologie. (Ältere Literatur.)
Curschmann, Fleckfieber. Nothnagels Spez. Pathol. u. Ther.
Gotschlich, E., Fleckfieber. v. Gruber-Rubner-Fickers Handbuch der Hygiene. Leipzig (Hirzel) 1913, Bd. III, 2. Abt. (Neuere Literatur bis 1910.)
Ders., Über den jetzigen Stand der Lehre vom Fleckfieber. W. Weichardts Ergebnisse der Hygiene usw., Bd. II, Berlin (Springer) 1917. (Neueste Literatur seit 1910.)
Jürgens, Das Fleckfieber (Bibliothek v. Coler-v. Schjerning, Bd. XXXVIII).
da Rocha-Lima, Gelbfiebergruppe und verwandte Krankheiten. v. Prowazeks Handbuch d. path. Protozoen. Leipzig 1914. Verhandl. d. außerordentl. Tagung des Kongresses f. inn. Med. in Warschau, Mai 1916. Wiesbaden (Bergmann).

Einzelarbeiten:

Friedberger, E., Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1917, Jahrg. 14, Nr. 9—14.
Niedner, Die Kriegsepidemien im 19. Jahrhundert. Berlin (Hirschwald) 1903.
Fraenkel, E., Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 1, 9, 24. — Verhandl. d. ärztl. Vereins Hamburg; ref. Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 29.
Plotz, Journ. of the American. Med. Assoc. 1914, Vol. LXII, p. 1556.
Ders., Olitsky u. Baehr, Journ. of infect. diseas. 1915, Vol. XVII, p. 1.
v. Prowazek, Beitr. z. Klinik d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforschung 1915, Bd. IV, S. 6.
Nicolle, Ch., Comptes rendus Acad. d. sc. Paris 1909, Tome CXLIX, 1911, Tome CLII, p. 1632. Ann. Inst. Pasteur 1910—12, Tome XXIV, XXV u. XXVI. Ann. Inst. Pasteur Tunis 1911, Tome I.
Ricketts u. Wilder, Journ. of the American. Med. Assoc. 1910, Vol. LIV, No. 17, Vol. LV, No. 4.
da Rocha-Lima, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene 1916, Bd. XX, S. 17. — Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 21. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 39.
Töpfer, Vortrag in d. Berl. med. Gesellsch. 23. Febr. 1916. Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 38 u. 41.
Weil u. Felix, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 2, 28 u. 31.
Heymann, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. LXXX.
Hase, ebenda, Bd. LXXXI, Nr. 2.
Sikora, Archiv f. Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. XX (Beih.).
Zlocisti, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. LXXXV, H. 3 u. 4.
Uhlenhuth u. Olbrich, Med. Klinik 1915, Nr. 16.

Filtrierbare Virusarten.

Von

Professor Dr. F. Loeffler,

weiland Direktor des Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch“, Berlin.

Mit 27 Figuren im Text.

Die durch filtrierbare Virusarten oder, wie die Engländer sagen, durch „Filter Passers“ bedingten Krankheiten sind Krankheiten, bei denen in den die Erreger enthaltenden Körperflüssigkeiten oder Ausscheidungen, nachdem diese durch kleinste Bakterien zurückhaltende Filter hindurchgeschickt sind, Mikroorganismen von bestimmter Form nicht nachgewiesen werden können, gleichwohl aber das Vorhandensein von Krankheitserregern dargetan werden kann durch erfolgreiche Verimpfung der Filtrate auf gesunde, empfängliche Individuen. Der Nachweis, daß es derartige filtrierbare und mikroskopisch nicht differenzierbare Infektionserreger gibt, ist zuerst im Jahre 1898 von Loeffler und Frosch bei der Maul- und Klauenseuche erbracht worden. Damit ist eine neue Ära der Erforschung zahlreicher Krankheiten eröffnet worden, bei denen man mittels der bakteriologischen Methoden die Erreger aufzufinden bis dahin nicht vermocht hatte. Da das Vorhandensein der Erreger nur durch erfolgreiche Übertragung auf empfängliche Individuen festgestellt werden kann, so ist es durchaus erklärlich, daß zunächst bei einer Anzahl von Tierkrankheiten solche filtrierbaren Erreger nachgewiesen wurden, da ja bei diesen empfängliche Versuchstiere zur Prüfung zur Verfügung standen. Dann wurden sie weiter auch bei einer ganzen Reihe von Krankheiten gefunden, die auf Tiere und auf Menschen übertragbar sind, und schließlich auch bei Krankheiten, die auf das Genus homo sich beschränken, weil die Übertragung auf den Menschen gewagt wurde, oder aber, weil die künstliche Übertragbarkeit dieser Menschenkrankheiten auf Affen erwiesen wurde, so daß diese als Prüfungsobjekte für die Gegenwart der Erreger verwendet werden konnten. Bis zum Jahre 1913 glaubt man bei 39 Krankheiten von Menschen, Tieren und Pflanzen filtrierbare Virusarten als Erreger nachgewiesen zu haben. In der nachfolgenden Tabelle sind dieselben chronologisch aufgeführt:

1.	1898	Maul- und Klauenseuche . .	Loeffler und Frosch.
2.	1899	Mosaikkrankheit der Tabakblätter	Beijerinck, Iwanowsky.
3.	1899	Lungenseuche der Rinder .	Nocard und Roux.

Nr.	Jahr	Krankheit	Autoren
4.	1900	Pferdesterbe	Mac Fadyean (1901), Theiler, Nocard, Koch, Rickmann.
5.	1901	Geflügelpest	Centanni und Savonuzzi, Lode und Gruber, Maggiora und Valenti, Ostertag und Wolffhügel.
6.	1901	Gelbfieber	Reed und Carrol, Agramonte und Lazear.
7.	1902	Hühnerdiphtherie	Marx und Sticker.
		Hühnerpocke	Juliusberg (1904), Borrel, Loewenthal, Bordet.
		Taubenpocke	Burnet.
8.	1902	Schafpocken	Borrel.
9.	1902	Rinderpest	Nicolle und Adil-Bey.
10.	1903	Hundswut	Remlinger und Riffat-Bey, Di Vestea, bestritten von Proescher (1913).
11.	1904	Schweinepest	v. Schweinitz und Dorset, Ostertag, Uhlenhuth, Xylander, Hübener und Bohts.
12.	1904	Agalactie der Schafe und Ziegen	Celli und de Blasi.
13.	1905	Katarrhalfieber der Schafe, Blue Tongue	Robertson und Theiler.
14.	1905	Hundestaupe	Carré, Lignières, bestritten von Galli Valerio, Kregenow und Ferry.
15.	1905	Molluscum contagiosum des Menschen	Juliusberg.
16.	1905	Kuhpocken	Negri, Remlinger und Nouri.
17.	1906	Verruca vulgaris	Ciuffo.
18.	1906	Denguefieber	Ashburn und Craig.
19.	1906	Stomatitis pustulosa bovis spezifica	Ostertag und Bugge.
20.	1908	Pappatacifieber	Doerr.
21.	1908	Infektiöse Anämie d. Pferde	Francis und Marstaller, Carré und Vallée.
22.	1908	Menschenpocken	Casagrandi.
23.	1908	Leukämie der Hühner	Ellermann und Bang, bestritten von Friedberger und Burckhardt.
24.	1908	Trachom?	Bertarelli.
25.	1909	Poliomyelitis	Lentz, Landsteiner und Levaditi, Flexner und Lewis, Leiner und Wiesner, Roemer.
26.	1910	Meerschweinchen-Epizootie	Petrie, O'Brien.
27.	1910	Milk-pox (de Korte u. Ribas)	Carini.
28.	1911	Meerschweinchenlähmung	Römer
29.	1911	Masern	Goldberger und Anderson.
30.	1911	Scharlach	Bernhardt, Cantacuzène.
31.	1911	Überschwemmungsfieber in Japan	Miyajima.

32.	1911	Rattenkrankheit	Novy.
33.	1911	Pferdestaupe „Pinkeye“ . .	Basset, Bemelmann (1913).
34.	1911	Hühnersarkom	Peyton Rous, Rous und Murphy (1912).
35.	1912	Einschlußkörperchen-Konjunktivitis	Botteri.
36.	1912	Flecktyphus	Nicolle, Conseil und Conor, bestritten von Friedberger.
37.	1912	Gelbsucht der Seidenraupen	v. Prowazek.
38.	1912	Osteochondrosarkom des Huhnes	Rous, Murphy und Tytler.
39.	1913	Meerschweinchenpest (vielleicht identisch mit Nr. 26).	de Gasperi und Sangiorgi.

Für die menschliche Pathologie kommen in Betracht von den durch ihre überaus leichte Übertragbarkeit ausgezeichneten akuten Ausschlagskrankheiten:

die Maul- und Klauenseuche,
die Menschen-, Kuh- und Schafpocken,
die Masern,
das Scharlachfieber,
der Flecktyphus,

von typischen Fiebern:

das Gelbfieber,
das Denguefieber,
das Pappatacifieber,

ferner:

die spinale Kinderlähmung (Poliomyelitis) und die Hundswut,

und von Krankheiten mehr lokaler Natur:

das Trachom,
die Einschlußkörperchen-Konjunktivitis,
das Molluscum contagiosum und die Geflügelpocken.

Da die grundlegenden Beobachtungen an dem Virus der Maul- und Klauenseuche gemacht worden sind, soll diese Krankheit vorangestellt werden.

I. Maul- und Klauenseuche.

Die Maul- und Klauenseuche — fièvre aphtheuse — foot and mouth disease — febbre aftosa oder afta epizootica — ist eine vorzugsweise die Rinder, Schweine, Schafe und Ziegen befallende, gelegentlich auch auf andere Tierspezies und auch auf den Menschen übertragbare, mit Blasenbildung auf der Maulschleimhaut und an den Klauen, bei Rindern auch an dem Euter einhergehende Krankheit. Sie ist seit dem 18. Jahrhundert bekannt. Michel Sagar beobachtete 1764 ihre Übertragbarkeit auf die verschiedenen Tierarten und auch auf den Menschen. Ihre Ansteckungsfähigkeit wurde indessen lange Zeit von französischen und deutschen Beobachtern bestritten. Ihre auffälligsten örtlichen Erscheinungen wurden als besondere Krankheiten beschrieben, als Glossanthrax, Stomatitis, Zwischenzehenausschlag usw. Toggia, der sie 1799 und 1800 im

Piémont beobachtete, benannte sie Febbre aftosa epizootica. Erst in den 30er Jahren des 19. Jahrhunderts wurde, besonders auf Grund positiver Übertragungsversuche, die Ansteckungsfähigkeit und das ganze typische Krankheitsbild klargestellt. Durch Versuche an sich und seinen Schülern wurde von Hertwig die Übertragbarkeit auf den Menschen sicher erwiesen. Die außerordentliche Entwicklung des Molkereiwesens gab Anlaß zu einer enormen Ausbreitung der Krankheit in der letzten Dekade des 19. und im Beginn des 20. Jahrhunderts in fast allen Staaten Europas. Auch England hatte ungeachtet strengster, durch seine insuläre Lage begünstigter Absperrungsmaßregeln wiederholt unter der Seuche zu leiden. In allen Weltteilen, in Indien, in Japan, auf Sumatra, in Süd- und Nordamerika, trat die Krankheit in verheerenden Epidemien auf. Die nach Millionen zählenden Verluste gaben den Anlaß zur Einsetzung von Kommissionen und zur Bewilligung größerer staatlicher Mittel für die Erforschung der Krankheit in verschiedenen Kulturstaaten, zuerst im Jahre 1896 in Preußen und im Deutschen Reiche, später auch in Frankreich und Holland, Italien und Rußland. Die Forschungen haben zur Erkenntnis des Wesens der Krankheit und ihrer Verbreitungsweise geführt und die Handhaben geliefert zu ihrer erfolgreichen Bekämpfung.

Überaus interessant ist die Geschichte ihres Erregers. Mit der Bekanntgabe der bakteriologischen Methoden zum Nachweise von Mikroorganismen durch Robert Koch begannen aller Orten die Bestrebungen, auch die Erreger der Maul- und Klauenseuche aufzufinden. Von zahlreichen Forschern wurden teils Kokken, teils Bazillen in dem die Erreger enthaltenden Inhalte der charakteristischen Blasen gefunden und als die Erreger angesprochen. Besonderes Aufsehen erregte ein von Siegel aufgefundenes Bakterium, zumal dieses auch in einer schweren, unter den Einwohnern von Britz bei Berlin grassierenden, als Maul- und Klauenseuche angesprochenen Mundseuche, ebenfalls nachgewiesen werden konnte. Andere Forscher glaubten in kleinsten, amöboide Bewegungen zeigenden Protoplasmateilchen in der Lymphe die Erreger gefunden zu haben. Alle diese Funde wurden jedoch als irrtümlich erwiesen durch den von Loeffler und Frosch geführten Nachweis, daß ganz frische Blasen eine Lymphe enthalten, in der weder mikroskopisch noch kulturell irgendwelche Lebewesen gefunden werden, mit der aber gleichwohl die Krankheit experimentell hervorgerufen werden kann. Im Jahre 1898 gelang es dann Loeffler und Frosch darzutun, daß, wenn man Blasenlymphe nach etwa 40facher Verdünnung mit Wasser durch Berkefeldfilterkerzen, die kleinste Bakterien, wie z. B. Bacillus fluorescens liquefaciens, prodigiosus usw., mit Sicherheit zurückhalten, hindurchfiltriert, man mit dem sicher bakterienfreien Filtrat die Krankheit künstlich wiedererzeugen kann. Durch eingehende Versuche haben dann Loeffler und Frosch dargetan, daß in der Lymphe nicht etwa ein hochwirksamer Giftstoff, sondern ein sich vermehrendes, lebendes Agens vorhanden sein mußte, das nur wegen seiner extremen Winzigkeit nicht mikroskopisch nachweisbar war. Trotz dieser Feststellung hat später Siegel noch kleine, mikroskopisch leicht erkennbare, von ihm als Cytoryctes bezeichnete Lebewesen, die er in dem Blute maul- und klauenseuchekranker Tiere mikroskopisch nachweisen und anfangs in flüssigen, dann auch auf festen Nährböden künstlich zu kultivieren vermochte, als die Erreger

der Krankheit zu erweisen sich bemüht. Durch sorgfältige Nachprüfungen im Kaiserlichen Gesundheitsamte ist von v. Ostertag festgestellt, daß der Cytoryctes Siegel ein kleiner, bisweilen im Blute von Rindern vorkommender Kokkus ist, der mit dem Virus der Maul- und Klauenseuche nichts zu tun hat. Alle Versuche, den wirklichen Erreger der Maul- und Klauenseuche in flüssigen oder auch auf festen Nährböden, unter aeroben und anaeroben Bedingungen, bei saurer, neutraler oder alkalischer Reaktion, bei verschiedenen Sauerstoffspannungen, mit Zusätzen von frischem Blut, von gelöstem Blut, von Eiweiß der verschiedensten Art und dessen Spaltungsprodukten, von Kohlehydraten aller Art, kurz auf den allerverschiedenartigst zusammengesetzten Nährböden künstlich zu züchten, sind bisher ohne Erfolg geblieben. Alle angeblich positiven Ergebnisse, auch die Angaben von Pfeiffer und Grugel in Rostock haben sich bei objektiver Nachprüfung als irrtümlich erwiesen.

Das Virus findet sich im Inkubationsstadium während des Fieberanstieges im Blute, freilich nur in relativ geringer Menge, da größere Mengen Blutes, 100—200 ccm, erforderlich sind, um ein empfängliches Tier zu infizieren. Nach dem Ausbruch der Krankheitserscheinungen ist das Virus überall da vorhanden, wo sich lokale Veränderungen bilden. In reichlicher Menge ist es enthalten in der die Blasen erfüllenden Lymphe.

Aus den Blasen kann man die Lymphe mit Hilfe von Glaskapillaren entnehmen. In der Lymphe, die in diesen eingeschlossen, im Eisschrank aufbewahrt wird, hält sich der Erreger 1—3 Wochen wirksam. In Lymphe, die mit Kochsalzlösung 10fach verdünnt und durch Berkefeldfilter filtriert in verschlossenen Glasgefäßen, im Dunkeln aufbewahrt wurde, ist er gelegentlich 5 Monate infektionstüchtig gefunden worden, eine Beobachtung, die vielleicht auf eine unter Umständen stattfindende Bildung einer Dauerform hinweist. Durch Eintrocknen in dünner Schicht geht der Erreger bei Temperaturen von 37° innerhalb 24 Stunden, bei niedrigerer Temperatur innerhalb weniger Tage zugrunde. Durch Erwärmen der Lymphe auf 80° wird das Virus sofort, auf 60° in 5 Minuten, auf 50° in 12 Stunden, auf 37—40° in 4 Tagen, auf 30° in 9 Tagen abgetötet. Desinfizienzien gegenüber ist das Virus nicht sehr widerstandsfähig. 5%ige Lösungen von Karbol, Lysol, Formalin und Antiformin, 1‰iges Sublimat, 1%ige Schwefelsäure oder Phosphorsäure töten es schnell ab, ebenso Chlorkalkmilch und Chlorkalk. Merkwürdig ist es, daß Karbolzusätze bis zu 1% das Virus nicht schädigen, ebenso wenig wie Zusätze von Thymol, Toluol und Äther.

Eingangspforten für das Virus in den Körper sind die Verdauungs- und Atmungsorgane. Es haftet leicht, wenn man es in die verletzte oder auch unverletzte Maulhöhle einreibt. Auch durch Eingeben des Virus in Gelatinekapseln bei Vermeidung einer Infektion der ersten Wege kann man die Krankheit hervorrufen. Durch Zerstäuben des Virus gelingt die Infektion leicht. Es findet dabei eine Aufnahme desselben sowohl von den Verdauungs- wie von den Atmungswegen statt.

Durch Einimpfen in die Haut gelingt die Infektion nur dann, wenn blutende Verletzungen gesetzt sind. Von der Unterhaut ist die Übertragung mit kleinen Mengen Virus unsicher. Sicher erfolgt sie durch Einspritzung des Virus in die Muskulatur und in die Blutbahn.

Die Menge der hierbei zu einer erfolgreichen Infektion notwendigen Lymphe schwankt je nach der Virulenz des Virus zwischen $^1/_{5000}$ und $^1/_{100\,000}$ ccm Lymphe. Das in der Lymphe enthaltene Virus kann man dosieren. Als Maßstab dient die für ein 5 Wochen altes Ferkel tödliche Dosis, die in der Regel $^1/_{10}$ ccm Lymphe beträgt.

Besonders empfänglich für das Virus sind die jugendlichen Individuen. Junge Kälber, Ferkel und Lämmer gehen fast immer an der Infektion zugrunde. In manchen Seuchengängen scheint das Virus eine besondere Virulenz für bestimmte Tierspezies zu besitzen. Bisweilen erkranken nur die Rinder, bisweilen nur die Schweine, in manchen Seuchengängen werden Schafe und Ziegen ergriffen, in anderen nicht. Die Laktationsperiode bedingt eine höhere Empfänglichkeit der Tiere. Masttiere sind besonders empfänglich und erkranken meist schwer. Tiere auf der Weide durchseuchen leichter und schneller als Tiere, die im Stalle stehen.

Die Inkubation bei der natürlichen Infektion schwankt je nach der Menge des aufgenommenen Virus und seiner Virulenz zwischen 1—14 Tagen und beträgt in der Regel 5—6 Tage.

Die Krankheit beginnt mit einem steilen Anstieg der Temperatur. Das typische Krankheitsbild wird bedingt durch den Ausbruch des Exanthems an den Lippen, an den Kieferrändern, auf dem harten Gaumen, auf der Zunge, an den Eutern und an den Klauen. Die Größe der Blasen schwankt zwischen Linsen- und Apfelgröße. Bisweilen sind die Blasen nur auf eine Örtlichkeit, z. B. auf die Maulhöhle, auch wohl nur auf die Zunge oder auch auf eine oder mehrere Klauen beschränkt. Während der Periode der Blasenbildung, die etwa 3 Tage andauert, bleibt die Temperatursteigerung in der Regel bestehen, um dann zur Norm abzufallen. Bisweilen kommt es nicht zum Auftreten von Blasen, sondern nur von mehr oder weniger ausgedehnten Erosionen auf den Schleimhäuten. Die Blasen platzen meist schnell und hinterlassen intensiv gerötete, sehr empfindliche Substanzverluste, die sich in etwa 3 Wochen überhäuten. Bisweilen entstehen tiefer greifende Eiterungen, namentlich an den Klauen, die zur Abstoßung des ganzen Hornteiles, zu dem sogenannten Ausschuhen führen. Beim Sitz der Blasen im Maule, namentlich auf der Zunge, kommt es zu einer sehr starken Speichelabsonderung. Die Tiere halten das Maul geschlossen, dabei fließt ihnen der fadenziehende Speichel in langen Strähnen aus dem Maule herab. Beim Öffnen des Maules entsteht ein eigentümliches charakteristisches, schmatzendes Geräusch. Indem sich die Luft mit dem Speichel mischt, entsteht eine Art von Schaum um die Maulspalte. Da die Tiere wegen der heftigen Schmerzen bei Berührung des Futters mit den wunden Schleimhautstellen nicht fressen, so geht bei den Milchkühen die Milcherzeugung zurück. Die Masttiere verlieren ihr Fleischgewicht, die Arbeitstiere sind wegen der Blasen an den Klauen, die ihnen das Auftreten unmöglich machen, zur Arbeit nicht brauchbar. Milch-, Fleisch- und Arbeitsverlust sowie Schädigungen bei der Nachzucht sind die Momente, die die ungeheueren, nach Hunderten von Millionen zählenden Verluste bei den gewaltig ausgedehnten Seuchenzügen bedingen.

Zum Tode führt die Krankheit bei erwachsenen Tieren meist nur in südlicheren Ländern. Es sind aber auch in Deutschland Epidemien der sogenannten bösartigen Maul- und Klauenseuche

beobachtet worden, bei denen 40, 50 und mehr Prozent auch der erwachsenen Rinder zugrunde gegangen sind. Der Tod erfolgt meist ziemlich plötzlich, bisweilen noch wenn die Tiere anscheinend auf dem Wege der Besserung sich befinden. Bei Schweinen treten die Klauenerkrankungen in den Vordergrund: aber auch bei ihnen schießen an den Maulrändern und auf der Schleimhaut Bläschen und Blasen auf, die auf der Rüsselscheibe Bohnen- und Walnusgröße erreichen können. Bei den Schafen ist charakteristisch die Lahmheit infolge der Erkrankung der Klauen. An den Kieferrändern finden sich meist nur spärliche Bläschen. Beim Menschen entwickeln sich die Blasen an den Lippen, auf der Wangenschleimhaut und auf der Zunge. Die Mundorgane sind gerötet und bisweilen stark geschwollen. Der gleichzeitige Ausbruch von Bläschen an den Fingern und an den Zehen erleichtert die Diagnose der Krankheit. Fehlen diese Affektionen, so kann die Differentialdiagnose zwischen Maul- und Klauenseuchenveränderungen der Mundhöhle und Stomatitiden anderer Art nur gestellt werden durch erfolgreiche Übertragung des Bläscheninhaltes auf ein für Maul- und Klauenseuche empfängliches, typisch erkrankendes Tier. Bei Tieren, die an der Krankheit zugrunde gegangen sind, finden sich, abgesehen von den lokalen Affektionen, parenchymatöse Veränderungen der inneren Organe, vor allem des Herzens und auch der Leber. In dem Herzen sieht man, zumal bei akut verendeten Ferkeln und bei Rindern, die der bösartigen Seuche erlegen sind, kleine strich- oder fleckartige, graugelbliche Herde in der Muskulatur zerstreut liegen. Über die Entstehung dieser Herde sind die Ansichten noch geteilt. Während die einen meinen, daß sie aus fettig degenerierten Muskelfasern entstanden seien, glauben andere, daß es sich um Fett handelt, das aus der Nahrung stamme und an Stellen, an denen die Muskelfasern fettig degenerieren, zur Ablagerung gekommen sei. Die abdominalen Organe sind häufig mit Blut überfüllt.

Die Ausscheidung des Virus aus dem Körper erfolgt überall da, wo sich die örtlichen Krankheitserscheinungen entwickeln. Es wird namentlich mit dem massenhaft abgesonderten Speichel aus der Maulhöhle nach außen entleert. Im Urin und in den Stuhlentleerungen wird das Virus nicht ausgeschieden. Ob eine Ausscheidung mit der Milch erfolgt, ist fraglich, gleichwohl ist die Milch fast immer virushaltig. Es kann in dieselbe gelangen aus den am Euter aufgeschossenen Blasen, bzw. aus Blasen, die an den Zitzen, an den Enden der Ausführungsgänge sitzen.

Auf kleinere Versuchstiere, Kaninchen, Ratten, Mäuse, Feldmäuse, läßt sich das Virus nicht übertragen, ebensowenig auf Hühner und Tauben. Abgesehen von den typisch erkrankenden Tierarten sind Erkrankungen beobachtet worden bei Kamelen, Katzen, Hunden und Pferden, auch Hirsche und Rehe sollen empfänglich sein. Die parenchymatösen Veränderungen in den Organen deuten auf eine Giftbildung hin. Mit Sicherheit ist aber eine solche nicht festgestellt worden. Etwa 3 Wochen nach dem Überstehen der Krankheit sind die Tiere immun. Die Dauer der Immunität und die Höhe derselben ist bei den einzelnen Tieren verschieden. Die Intensität der Erkrankung und auch die Virulenz des Virus ist dabei von Bedeutung. Bei der Mehrzahl der Tiere dauert die Immunität mehrere Jahre, bei manchen nur 1—2 Jahre, bisweilen ist sie jedoch schon nach wenigen Monaten oder

sogar Wochen verschwunden, so daß in demselben Seuchengang die Tiere zum zweiten Male erkranken können. Die Immunität beruht auf dem Vorhandensein von viriziden Stoffen im Blute, die sich dadurch nachweisen lassen, daß man Blut oder Serum von durchseuchten Tieren mit gewissen Mengen wirksamer Lymphe vermischt und diese Gemische gesunden Tieren in die Blutbahn einspritzt. Die Tiere bleiben nach diesen Einspritzungen gesund oder aber sie erkranken, wenn die Neutralisierung des Virus durch die Antikörper keine vollständige gewesen ist, nach einer verlängerten Inkubationszeit von etwa 14 Tagen.

Die sero-diagnostischen Methoden haben bei der Maul- und Klauenseuche versagt, nur mit der Meiostagminreaktion hat Ascoli bei durchseuchten Tieren, freilich nicht konstant positive Ergebnisse erzielt.

Empfängliche Tiere kann man aktiv und auch passiv immunisieren. Eine aktive Immunisierung läßt sich bewirken durch Lymphe, die bei längerem Lagern im Eisschrank ihre infektiösen Eigenschaften verloren hat, ferner auch durch Gemische von Serum und Lymphe, in denen das Serum so auf die Lymphe eingestellt ist, daß das Gemisch bei Einspritzung unter die Haut die Tiere nicht krank macht. Das Serum darf das Virus aber nicht völlig abtöten, sondern nur abschwächen, an seiner krankmachenden Wirkung verhindern. In allen diesen Fällen wird zunächst eine schwache Grundimmunität erzeugt, die man durch langsam steigende Lymphedosen allmählich höher treiben kann und muß, wenn die Immunisierung praktisch wirksam sein soll. Die aktive Immunisierung erfordert daher eine längere Zeit zu ihrer Durchführung. Wegen der dabei unumgänglich notwendigen Verwendung von wirksamer Lymphe ist sie nicht ganz ungefährlich. Man hat deshalb von ihrer praktischen Durchführung, wiewohl sie billig ist und auch einen lange dauernden Schutz gewährt, Abstand genommen und verwendet nur die ganz ungefährliche und unschädliche passive Immunisierung mit hochwirksamem Serum. Tiere, die die Seuche überstanden haben, vertragen die Einspritzung größerer Lymphmengen, 1 ccm und mehr, ohne zu erkranken. Spritzt man dann solchen Tieren in 8tägigen Zwischenräumen steigende Lymphmengen, Rindern bis zu 60 ccm und Pferden bis zu 100 ccm, ein, so kann man von ihnen ein Serum gewinnen, das in relativ kleinen Mengen empfängliche Tiere gegen eine Infektion schützt.

Die Prüfung der Sera kann in verschiedener Weise an Rindern oder auch an Ferkeln vorgenommen werden. Als praktisch brauchbar haben sich die Sera erwiesen, die in der Menge von 100 ccm in die Blutbahn eingespritzt, junge Rinder vor der 24 Stunden später ebenfalls in die Blutbahn erfolgenden Einspritzung einer Dosis von $^1/_{10}$ ccm frischer, wirksamer Lymphe sicher schützen. Von einem solchen Serum genügen 5 ccm um Lämmer und Ferkel, 20 ccm um erwachsene Schafe, Schweine und Ziegen, 100 ccm um Kälber und 200 ccm um erwachsene Rinder vor der natürlichen Infektion zu schützen. In erkrankten Beständen kann man die Seuche durch die Einspritzung der entsprechenden Serummengen bei den noch nicht erkrankten Tieren kupieren. Das Serum hat sich in der Praxis in überaus zahlreichen Fällen vortrefflich bewährt. Dieses Serum hat nun aber nicht allein eine große schützende Kraft, sondern es hat auch als Heilmittel einen großen Wert. Es bewahrt nicht nur erkrankte junge Tiere, Ferkel, Lämmer und Kälber

vor dem sonst fast sicheren Tode, sondern verhütet auch bei der bösartigen Form der Maul- und Klauenseuche, wie umfangreiche praktische Erfahrungen ergeben haben, das Sterben der erwachsenen Rinder schnell und sicher.

Das Serum wird jetzt in der Forschungsanstalt auf der Insel Riems staatlich hergestellt und von dem preußischen Minister für Landwirtschaft zur Bekämpfung verwendet.

Die zahllosen chemischen Mittel, die man zu Schutz- und Heilzwecken versucht hat, haben sich bisher sämtlich als unwirksam erwiesen.

Die Verbreitung der Seuche geschieht zunächst durch frisch erkrankte Tiere, die mit gesunden Tieren zusammengebracht werden, weiterhin durch alles, was mit den virushaltigen Ausscheidungen der erkrankten Tiere in Berührung gekommen ist, ganz besonders häufig durch Menschen, Geräte aller Art, Futter- und Dungstoffe. Eine hervorragende Bedeutung kommt der Milch von erkrankten Tieren zu. In den Molkereien wird die Milch der Kühe sämtlicher Molkereigenossen gemischt und entrahmt. Die Magermilch wird in der Regel den Molkereigenossen zurückgegeben und von diesen zur Fütterung von Kälbern und Schweinen verwendet. Ist die Milch der Tiere auch nur eines Genossen infiziert, so wird durch diese das ganze in der Molkerei verarbeitete Milchquantum infiziert und durch die zurückgelieferte Magermilch die Seuche in die Bestände sämtlicher Genossen eingeschleppt. Durch Fliegen, die auf den virushaltigen Ausscheidungen erkrankter Tiere gesessen haben, kann die Seuche ebenfalls übertragen werden. Auch eine Verbreitung durch Vögel, im besonderen durch Stare, die auf der Weide mit kranken Tieren in nahe Berührung gekommen sind, sowie durch Hunde, Katzen, Ratten und Mäuse, die aus verseuchten Gehöften zu nicht verseuchten überlaufen, kann eine Verschleppung des Ansteckungsstoffes herbeigeführt werden. Eine große Bedeutung ist endlich beizumessen Tieren, die **nach** dem Überstehen der Seuche in gesunde Bestände überführt werden. Es ist einwandfrei nachgewiesen, daß ein wenn auch nur kleiner Prozentsatz der durchseuchten Tiere viele Monate hindurch den Ansteckungsstoff in infektionstüchtigem Zustande in sich beherbergen kann. Die Keime halten sich auf der Schleimhaut der ersten Wege in infektionstüchtigem Zustande. Auch ist es erwiesen, daß das Virus in Höhlen des Hornteiles der Klauen eingeschlossen lange Zeit lebend und infektionstüchtig bleibt.

Ein merkwürdiger Modus der Verbreiterung der Krankheit ist in Amerika beobachtet worden. Nach der Übertragung von Kuhpockenlymphe, die aus Japan stammte, auf junge Rinder ist, wie einwandsfrei festgestellt ist, bei diesen die Seuche zum Ausbruch gelangt. Die Keime müssen daher auf irgendeine Weise in die Lymphe hineingelangt sein und sich in derselben lange Zeit lebensfähig erhalten haben. Erwähnt möge noch werden, daß die von einigen ausgesprochene Meinung, ein Überstehen der Kuhpocken verleihe Schutz gegen die Maul- und Klauenseuche, sich bei der experimentellen Nachprüfung als nicht zutreffend erwiesen hat.

Aus der Erkenntnis des Wesens und der Verbreitungsweise der Krankheit haben sich zur **Verhütung ihrer Verbreitung folgende Maßnahmen** als notwendig erwiesen: Anzeigepflicht eines jeden Krankheits- und krankheitsverdächtigen Falles; strenge Absperrung der

Grenzen nicht verseuchter Staaten gegen die Einfuhr von Klauenvieh aus verseuchten Gebieten; beim Einschleppen der Seuche in kleinere Bestände: Tötung der ganzen Bestände und sorgfältige Desinfektion der Gehöfte; ferner Bildung von Sperrgebieten mit strenger veterinärpolizeilicher Überwachung des in demselben vorhandenen Klauenviehs; die Vorschrift für Molkereien: bei bestehenden Seuchengängen die gesamte Milch bis auf 85° C zu erwärmen, da durch diese Temperatur das Virus sicher vernichtet und die Ausbreitung der Seuche durch infizierte Magermilch verhütet wird; strengste Desinfektion der Ställe, Geräte und auch der Menschen auf durchseuchten Gehöften; Vorschriften über die Behandlung des Düngers in verseuchten Gehöften, Packung in Haufen, Überdecken mit Erde, Stroh oder nicht infiziertem Dung, damit sich darin Temperaturen entwickeln, die die Erreger in 1—2 Wochen vernichten; endlich Schutzimpfung bedrohter Bestände, eventuell Heilimpfung infizierter Bestände mit hochwertigem Schutzserum.

Wegen des Vorkommens von Keimträgern sind Vorsichtsmaßregeln beim Ankauf von Tieren aus verseucht gewesenen Beständen zu treffen: Vermeidung der Einstellung solcher Tiere in gesunde Bestände, Unterbringung in Quarantäneställen, Schutzimpfung der gesunden Tiere, mit denen die neueingestellten in Berührung kommen. Die für Deutschland geltenden Vorschriften sind in dem Reichsviehseuchengesetze zusammengefaßt.

II. Die Pocken.

Die Pocken sind eine fieberhafte, übertragbare, durch einen pustulösen Ausschlag ausgezeichnete Krankheit, die beim Menschen nicht nur, sondern auch bei verschiedenen Tierspezies, bei Schafen, Pferden, Rindern und Schweinen auftritt. Die Frage, ob alle Pockenkrankheiten ätiologisch gleich oder voneinander verschieden sind, ist durch die Forschung dahin beantwortet worden, daß die Menschen- und die Schafpocken als besondere Krankheiten anzusehen sind, während die Kuhpocken und die Pferdepocken der Übertragung von Menschenpocken ihre Entstehung verdanken.

Die Heimat der Pocken ist Asien. Von dort aus sind sie nach Europa übertragen worden, wann, steht nicht mit Sicherheit fest. Sicher ist, daß sie bereits im frühen Mittelalter in Frankreich weit verbreitet waren. Die ersten wissenschaftlichen Darstellungen des Krankheitsbildes verdanken wir arabischen Ärzten im 9. und 10. Jahrhundert. Im 18. Jahrhundert waren sie in furchtbarer Weise in Europa verbreitet, so daß die Zahl der Todesfälle auf 400 000 geschätzt wurde und die Zahl der an Blattern Erkrankten auf fünf Sechstel aller Lebenden. Ein Achtel bis ein Sechstel, bisweilen sogar ein Drittel der Erkrankten erlag der Seuche. Die Pockentodesfälle machten an manchen Orten bis zu ein Drittel der gesamten Todesfälle aus. Eine große Zahl der Überlebenden wurde dauernd, besonders am Gehör und am Augenlicht geschädigt. Besonders herrschte die Seuche unter den Kindern. Die allgemeine Überzeugung ging dahin, daß jeder Mensch in seinem Leben die Pocken durchmachen müßte. Schon frühzeitig hatte man erkannt, daß das einmalige Überstehen der Krankheit bei den durchseuchten Individuen eine Unempfänglichkeit für eine spätere Erkran-

kung hinterläßt. Um der Pockennot zu begegnen, schickte man die Kinder in Pockenepidemien, in denen der Verlauf ein milderer war, zu Pockenkranken, um sich die „Pocken zu kaufen", auch ließ man sie mit Pockenkranken zusammenschlafen, um eine milde verlaufende Infektion herbeizuführen. Die Beobachtung, daß durch künstliche Einimpfung des in den Pusteln enthaltenen Pockenstoffes in der Regel eine relativ milde verlaufende Krankheit herbeigeführt wird, hatte bei den asiatischen Völkern, besonders auch in Kleinasien zur ausgedehnten Anwendung der Inokulation geführt. Durch die Lady Montague, deren Gemahl Gesandter in Konstantinopel war, und die dort die Blatternimpfung kennen gelernt und an ihrem Sohn geprüft hatte, wurde im Jahre 1721 dieses Verfahren, die Variolation, in England eingeführt. Es verbreitete sich von dort über fast alle zivilisierten Länder. Da die künstlich pockenkrank gemachten Individuen den Pockenstoff in ihrem Körper vermehrten und deshalb als Ansteckungsquelle dienen konnten, wurde die Ausbreitung der Pocken durch die Variolation außerordentlich befördert, so daß sie in manchen Staaten direkt verboten wurde und nur heimlich vorgenommen werden konnte. In verschiedenen Ländern, in Holstein und auch in England bestand der Volksglaube, daß Menschen, die sich an pockenkranken Kühen, an den Kuhpocken, infiziert hatten, an echten Menschenpocken nicht erkrankten. Auf dieser Volkserfahrung fußend, unternahm Jenner den Versuch, durch künstliche Einimpfung der Kuhpocken auf den Menschen eine Schutzwirkung gegen die Menschenpocken zu erzielen. Am 14. Mai 1796 impfte Jenner „einen blühenden 8jährigen Knaben, James Phips, am Arm durch zwei feine, ½ Zoll lange Einschnitte in die Haut" mit dem von der Viehmagd Sara Nelms entnommenen Inhalt einer Kuhpockenpustel, die sich an einer kurz zuvor geritzten Stelle des rechten Handrückens entwickelt hatte. Er verimpfte mithin nicht den Inhalt einer von einer Kuh entnommenen Kuhpocke, sondern den Inhalt einer bereits auf den Menschen übertragenen Kuhpocke. Die Impfung verlief bei dem Knaben sehr günstig, nur mit lokaler Pustelbildung und leichten Allgemeinerscheinungen. Bei der am 1. Juli mit mehreren Stichen und Einschnitten an beiden Armen vorgenommenen Impfung des Knaben mit echtem Menschenpockenmaterial blieb der Knabe gesund, ebenso nach einer einige Monate später wiederholten Inokulation.

Der englische Chirurg Cline in London war der erste, der die Jennerschen grundlegenden Beobachtungen bestätigte und die ungeheure Tragweite der Entdeckung anerkannte. Trotz vielfacher Anfechtung fand das neue Mittel eine überraschend schnelle Verbreitung und günstige Aufnahme in allen zivilisierten Ländern, so daß bereits im Anfang des 19. Jahrhunderts durch zahlreiche Nachprüfungen die Überzeugung von der Schutzkraft der Impfung allgemein verbreitet war. Die Vakzination, von vacca, die Kuh, war im Gegensatz zur Variolation eine durchaus ungefährliche Maßnahme und trug auch nicht zur Verbreitung der Pocken wie diese bei.

Bereits 1807 wurde in Bayern die Vakzination vorgeschrieben, 1815 folgte Baden, 1816 Schweden, 1818 Württemberg. In Preußen wurde durch das vom König Friedrich Wilhelm III. erlassene Reglement vom 31. Oktober 1803 die Beförderung der Schutzblatternimpfung zu einem besonderen Augenmerk der Staatsverwaltung gemacht, in der Absicht, „damit das menschliche Pockenübel, welches im Durchschnitt jährlich

mehr als 40000 Menschen in unserem Lande hingerafft, sobald als möglich vertilgt und ausgerottet werde.“

Der Erfolg, den die an allen Orten ausgeführten Kuhpockenimpfungen herbeiführten, war der, daß innerhalb weniger Jahre in der Tat die Pockenseuche in Europa nahezu zum Verschwinden gebracht wurde. Aber bereits in den 20er und 30er Jahren nahmen überall die Pockenerkrankungen wieder zu. Es erkrankten auch Individuen, die früher der Kuhpockenimpfung unterzogen waren. Es stellte sich heraus, daß der durch eine einmalige Kuhpockenimpfung bewirkte Schutz nicht, wie Jenner noch angenommen hatte, ein lebenslänglicher, sondern ein zeitlich begrenzter war. In Preußen wurde deshalb die Wiederimpfung aller in das Heer Eingestellten eingeführt, mit dem Erfolg, daß die Pocken aus der Armee fast vollständig verschwanden. Die gewaltige Pockenepidemie, die sich in den Jahren 1870 und 1871 während des deutsch-französischen Krieges, namentlich in Frankreich, entwickelt hatte, wurde durch französische Kriegsgefangene auch in Deutschland außerordentlich verbreitet und gab den Anlaß zu der Feststellung, daß eine einmalige Kuhpockenschutzimpfung als Kind nicht genügte, um ein Individuum vor der Erkrankung an den Pocken im späteren Leben zu schützen. Wenn man dem Volke einen sicheren Schutz gegen die Pockenseuche verschaffen wollte, so mußte eine wiederholte Impfung aller Individuen vorgenommen werden. Diese Ansicht fand ihren Ausdruck in dem am 8. April 1874 erlassenen Reichsimpfgesetz, das am 1. Januar 1875 in Kraft trat, und durch das in Deutschland die zwangsweise Impfung und Wiederimpfung eingeführt wurde. Das Gesetz schreibt vor, daß der Impfung mit den Schutzpocken zu unterziehen ist: 1. Jedes Kind vor Ablauf des auf sein Geburtsjahr folgendes Kalenderjahres, sofern es nicht nach ärztlichem Zeugnis die natürlichen Blattern überstanden hat, und 2. jeder Zögling einer öffentlichen Lehranstalt oder einer Privatschule, mit Ausnahme der Sonntags- und Abendschulen, innerhalb des Jahres, in welchem der Zögling das 12. Lebensjahr zurücklegt, sofern er nicht nach ärztlichem Zeugnis in den letzten 5 Jahren die natürlichen Blattern überstanden hat oder sofern er nicht mit Erfolg geimpft ist. Die allgemeine Durchführung des Reichsimpfgesetzes, namentlich auch die unentgeltliche Impfung der minderbemittelten Kinder hat zu einem Verschwinden der Pocken in Deutschland geführt.

Die Pocken sind eine der ersten Infektionskrankheiten, bei denen Bakterien, und zwar kokkenartige Gebilde, in den pathologisch veränderten Teilen der Haut wie auch der inneren Organe gefunden worden sind.

Bereits im Jahre 1875 hat Weigert Bakterienkolonien bei den Pocken in den pathologischen Veränderungen beschrieben. Von zahlreichen Forschern sind dann späterhin Kokken verschiedener Art aus dem Inhalt von Pockenpusteln gezüchtet und als Erreger proklamiert worden. Mit keinem der rein gezüchteten Erreger hat sich indessen die Krankheit wieder erzeugen lassen. Sie sind daher sämtlich als akzidentelle Begleiter des Pockenprozesses erwiesen worden. Zudem konnte von R. Pfeiffer, Frosch, Freyer und Buchholz nachgewiesen werden, daß das Gewebe frisch entstandener Pockenpusteln bis zum 7. Tage bakteriell vollkommen steril, gleichwohl aber infektionstüchtig

ist. Andere Forscher, so namentlich van der Loeff, L. Pfeiffer, Guarnieri, Councilmann, Tiegel, Ishigami, Ogata, Bosc u. a. glaubten protozoenartige, Bonhoff kleinste spirochäten- oder trypanosomenartige Gebilde in dem Pockenmaterial nachgewiesen zu haben und sprachen diese als die Erreger an.

Von den beschriebenen Befunden haben die größte Bedeutung erlangt die von Guarnieri erhobenen. Im Jahre 1892 berichtete Guarnieri, daß er durch die Impfung mit Vakzinelymphe auf der Hornhaut des Kaninchens typische Veränderungen zu erzeugen vermocht hatte, die dadurch charakterisiert waren, daß an der Impfstelle und in deren Umgebung in den Epithelzellen eigentümliche Zelleinschlüsse auftraten, die meistens in der Nähe des Kernes in einer Nische desselben lagen (Fig. 1). Er hielt diese Körperchen, die nach ihm Guarnierische Körperchen genannt wurden, für die Erreger und bennante sie Cytoryctes vaccinae. Die Körperchen sind sowohl in ungefärbten, mit verdünnter Essigsäure behandelten, wie auch in Präparaten, die nach den verschiedensten Methoden gefärbt sind, mit Leichtigkeit nachzuweisen. Ihre Anwesenheit wurde von allen Untersuchern bestätigt. Sie sind für die Pocken pathognomonisch. Die Guarnierischen Körperchen sind für Variola und Vakzine spezifisch; sie treten niemals auf, wenn die Kaninchencornea mit anderem verdächtigen Material, z. B. Varizellen, geimpft wird. In den Frühstadien fehlen die Guarnierischen Körperchen nicht selten. Außerdem ist das Durchmustern zahlloser Schnitte nach der Richtung, um die Anwesenheit der Guarnierischen Körperchen festzustellen, sehr mühsam.

Dagegen hat neuerdings Paul ein mikroskopisches Verfahren zur Erkennung sicherer Variola und Vakzine an der Kaninchenhornhaut mitgeteilt (Fig. 2—4). Die Hornhaut des vorher kokainisierten Auges wird in zarter Weise mit einer Präpariernadel oder mit der Ecke eines Deckgläschens gitterförmig geritzt und darauf mit dem verdächtigen Material beschickt. Das eingetrocknete Material wird unmittelbar vor der Inokulation mit einem Tröpfchen physiologischer Kochsalzlösung erweicht und mit dem Rande eines Deckgläschens gut durcheinander gemischt. Das hierzu benutzte Deckgläschen kann zweckmäßig zur Skarifikation der Cornea und zur Übertragung des erweichten Infektionsmaterials auf diese verwendet werden. Nach 36 Stunden sieht man, wenn es sich um Variola und Vakzinematerial gehandelt hat, auf der Hornhaut kleine kalottenförmige Erhebungen, die wie Luftbläschen aussehen, aber sich nicht abwischen lassen. Nach 48 Stunden sind diese Knötchen noch deutlicher, die Hornhaut ist noch klar. Die mit bloßem Auge nicht sichtbaren Veränderungen werden dadurch leicht erkennbar gemacht, daß man den Bulbus enukleiert, für ½—1 Minute in Sublimatalkohol eintaucht und sofort mit der Lupe besichtigt. Die kleinen Herdnekrosen treten bei variolapositiver Reaktion sofort als kreideweiße Pünktchen und kreisrunde, zum Teil konfluierende Knöpfchen zutage, der Entwicklung einer photographischen Platte vergleichbar. Dieses Phänomen ist für Variola (bzw. Vakzine) so charakteristisch und pathognomonisch, daß man mit absoluter Sicherheit schon makroskopisch die Varioladiagnose stellen kann. Bei keiner anderen entzündlichen Affektion der Cornea ist die Erscheinung in dieser Form zu beobachten. Bei Inokulation von Varizellenmaterial fehlt sie vollkommen. Der positive

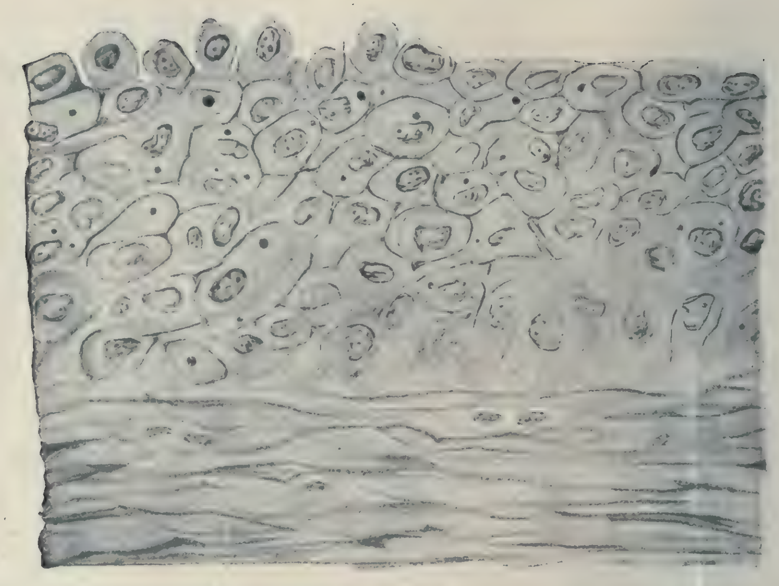


Fig. 1. Guarnierische Körperchen in der Hornhaut des Kaninchens. Leitz-Okular I, Ölimmersion $^1/_{12}$. (Nach Tomarkin u. Carrière aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

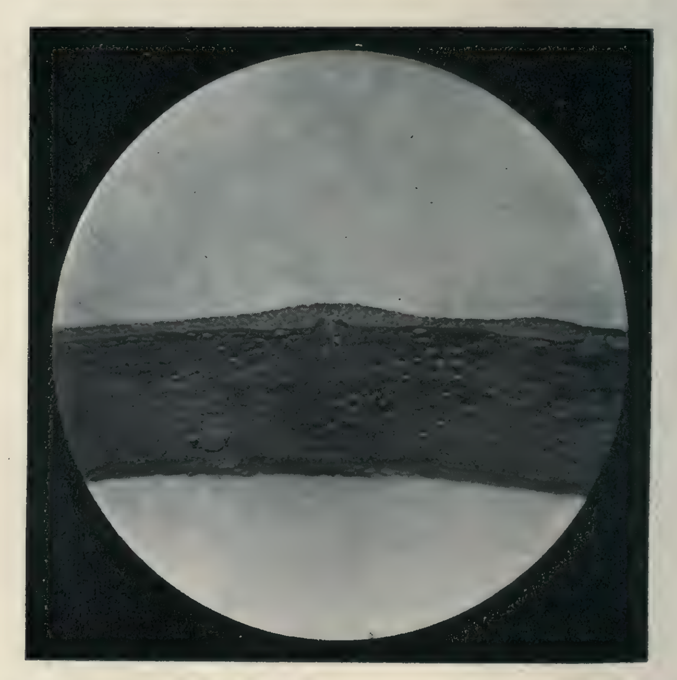


Fig. 2. Inokulationsblatter, Kaninchencornea, 60 Stunden post inoculationem, sagittaler Paraffinschnitt 4 μ, Giemsa-Färbung. Zeiss-Achromat, Obj. A, Auszugslänge 510 mm, Projektionsokular 2. (Nach Paul aus Centralbl. f. Bakt., I. Orig., Bd. LXXV.)

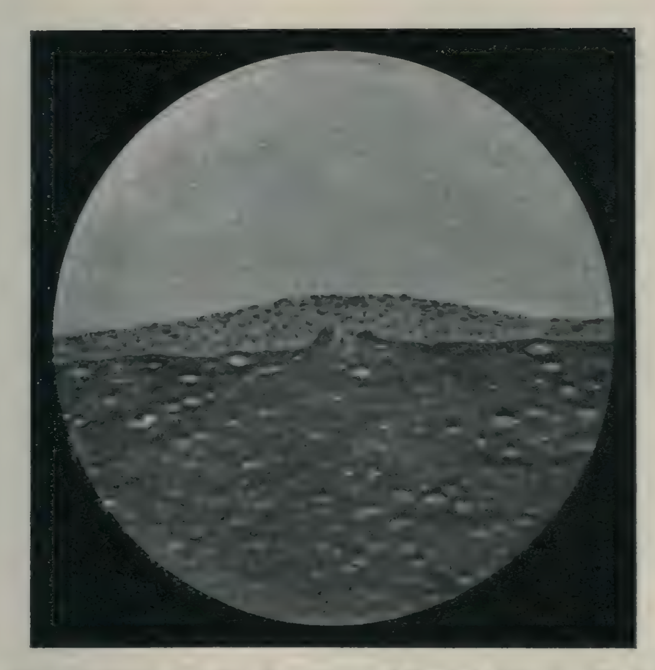


Fig. 3. Dieselbe Stelle wie Fig. 2 mit Zeiss-Achromat, Obj. E. (Nach Paul aus Centralbl. f. Bakt., I. Orig., Bd. LXXV.)



Fig. 4. Dieselbe Stelle wie Fig. 2 u. 3. Zeiss-Achromat, Obj. 4 mm, n. A. 0,95. Die einzelnen Zellkernen angelagerten schwarzen Pünktchen sind Guarnierische Körperchen. (Nach Paul aus Centralbl. f. Bakt., I. Orig., Bd. LXXV.)

Ausfall der Paulschen Reaktion spricht für Variola. Jedoch kommt auch in positiven Pockenfällen ein Versagen der Reaktion vor. Die mikroskopische Methode unter Nachweis der Guarnierischen Körperchen, dient zur Erhärtung der makroskopischen Diagnose.

Die Guarnierischen Körperchen sind nicht die Erreger der Pocken, sondern stellen nur eine spezifische Reaktion der Zelle auf das Virus dar. Daß Bakterien und solche Gebilde wie die Guarnierischen Körperchen als Erreger überhaupt nicht in Frage kommen können, wurde weiterhin erwiesen dadurch, daß das Virus durch bakterienzurückhaltende Filterkerzen filtriert werden konnte. 1902 gelang es Borrel das Schafpockenvirus, 1905 Negri das Vakzinevirus, 1908 Casagrandi das Menschenpockenvirus durch Berkefeld- bzw. Chamberlandkerzen zu filtrieren und das Filtrat als infektionstüchtig zu erweisen. Die Filtration gelang erst, nachdem das Pockenmaterial gründlich zerrieben und stark verdünnt war.

von Prowazek und Beaurepaire Aragão filtrierten die nach Negris Vorschrift hergestellten Filtrate weiterhin durch Kolloidfilter, Filter, die mit 3%igem Agar übergossen waren, und konnten nachweisen, daß das Virus von dem Agar zurückgehalten wurde, und daß das Filtrat vollkommen vom Virus befreit war.

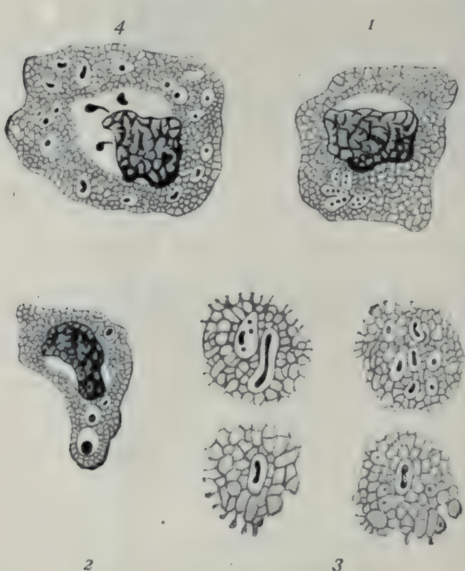


Fig. 5. Vakzinekörperchen. (Nach v. Prowazek.) *1* Zelle mit Initialkörperchen, 1½ Stunde nach der Impfung. — *2* Zelle mit zwei Vakzinekörperchen und spärlichen Initialkörperchen, 3 Stunden nach der Impfung. — *3* Verschiedene Initialkörperchen, zum Teil in Teilung. — *4* Aus dem Kern austretende Vakzinekörper, 24 Stunden nach der Impfung.

Zahlreiche Untersucher fanden nun bei der mikroskopischen Untersuchung außer den Guarnierischen Körperchen noch andere kleinste Gebilde, so Calmette und Guérin, Bosc, Hückel, Paschen, von Prowazek und Volpino Gebilde, die zum Teil innerhalb der Guarnierischen Körperchen lagen und dann als „Initialkörperchen" bezeichnet wurden, zum Teil aber auch neben denselben teils intra-, teils extrazellulär in großer Menge vorhanden waren (Fig. 5). Die Größe der gefundenen Körperchen wurde von den verschiedenen Forschern etwas verschieden angegeben. Die von Paschen und Volpino beobachteten Körperchen hatten eine Größe von etwa $^1/_4$ μ. Volpino fand die Körperchen im Dunkelfeld sehr beweglich, überwiegend intrazellulär liegend. Sie färbten sich mit Giemsa-Lösung blau. Er fand sie nur bei Vakzine. Indessen in dem Vakzinematerial vermochte er sie doch nicht derart darzustellen, daß sie von anderen korpuskulären Teilchen genau differenziert werden konnten. Paschen gelang es zuerst so

wohl in Variola- wie auch in Vakzinelymphe in Ausstrichen, die mit Loefflerscher Geißelbeize behandelt und dann mit Anilin- oder Karbolfuchsin nachgefärbt waren, ganz konstant leuchtend rot gefärbte, rundliche, häufig zu zweien aneinander gelagerte, etwa $^1/_4$ μ große, bisweilen von einem hellen Hof umgebene Körperchen, vorwiegend extrazellulär, in großen Massen nachzuweisen (Fig. 6). Er hielt sie für die Erreger, weil sie in Ausstrichen von anderen Hauteffektionen, Pemphigus neonatorum, Schleimpapeln von Lues u. dgl. stets vermißt, in allen Pockenmaterialien aber konstant gefunden wurden. von Prowazek und Beaurepaire Aragão konnten in der filtrierten Lymphe und namentlich in dem hautartigen Belag aus den Agarfiltern kleinste intensiv gefärbte Körperchen nachweisen, die sie für etwas kleiner als die von Paschen beschriebenen Vakzinekörperchen hielten und die ihnen am ähnlichsten schienen den von Volpino beschriebenen. Da die Körperchen winzig klein sind und an der Grenze der Sichtbarkeit stehen, läßt sich durch den mikroskopischen Nachweis allein nicht der Beweis erbringen, daß sie in der Tat die Erreger der Pocken sind. Es bedarf dazu des kulturellen Nachweises.

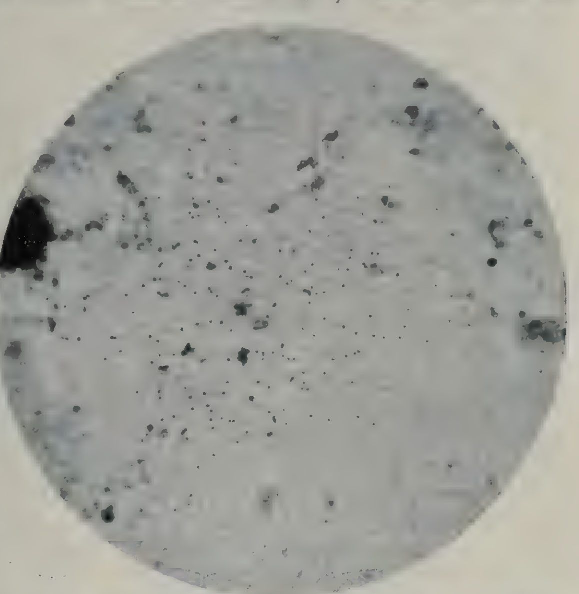


Fig. 6. Variolaelementarkörperchen. Loefflers Geißelfärbung. Mikrophotogramm. Verdünnung des Materials 1 : 1000. (Nach Paschen.)

Erwähnt möge noch werden, daß v. Prowazek bei der „Samoapocke", einer mit ziemlich hohem, meist dreitägigem Fieber einhergehenden pockenähnlichen Krankheit, die von Schwesinger auf Samoa im Jahre 1900 beobachtet und vielleicht identisch ist mit der sogenannten „Sanagapocke" in Deutsch-Südwestafrika und den „weißen Pocken" in Brasilien, sowohl im nativen Präparat, wie auch bei Vitalfärbung mit Brillantkresylblau und in nach Loeffler gefärbten Dauerpräparaten zahllose kleinste runde, etwa 0,5 μ großen Körperchen, „die sich in Diploform vermehrten, geradezu in Reinkultur" gefunden hat.

Ganz neuerdings hat Proescher von 30 Blatternfällen Pusteln untersucht vor dem Eiterstadium, Material, das vollkommen steril war. Nach der Färbung mit der von ihm hergestellten, 1% Azurkarbonat und 1% Karbol enthaltenden Lösung fand er kurze ovale Bazillen und Kokkenformen, meist intrazellulär, teilweise intranukleär, die sich durch keine andere Färbung nachweisen ließen. Er glaubt in ihnen die Erreger der Variola gefunden zu haben.

Versuche, den Erreger künstlich zu kultivieren, sind von zahlreichen Forschern angestellt worden. Sicher gelingt die Kultur in der

Hornhaut des Kaninchens. von Wasielewski hat durch 46 Generationen die Erreger von Hornhaut zu Hornhaut weiter übertragen. Bélin hat die Kornea von Kaninchen skarifiziert und mit Vakzin geimpft und darauf die Augenlider durch zwei Nähte verschlossen der im Bindehautsack angesammelte Eiter enthielt den Erreger. Im Ultramikroskop beobachtete Bélin darin sehr bewegliche Körperchen von ½ μ Durchmesser, die durch ein Vakzineimmunserum in Verdünnungen bis zu 1:100 agglutiniert wurden. Ishigami meint, sein von ihm bei Vakzine und Variola gefundenes, in Form und Eigenschaften dem Mikrosporidium bombycis ähnliches Sporozoon in einem besonderen Nährmedium, dessen Hauptbestandteile aus Epithelzellen noch nicht geimpfter Tiere bestanden, bei Temperaturen von 37—38° künstlich gezüchtet zu haben. Mit den drei ersten Generationen der Kulturen hatte er Impferfolge bei Kälbern, nach der vierten Generation indessen nicht mehr, weil, wie er annahm, die Wirksamkeit der Kultur allmählich abnahm. Henseval und Convent haben den Impfstoff in den Hoden von Kaninchen geimpft und eine Vermehrung des Erregers in dem Hoden festgestellt. Die Hodensubstanz war bereits am 3. Tage nach der Impfung verwendbar. Calmette glaubt in Kollodiumsäckchen, die er mit Lymphe beschickt in die Bauchhöhle von Kaninchen brachte, eine Vermehrung der Erreger erzielt zu haben. Versuche, filtrierte Lymphe künstlich zu kultivieren, sind von Licher angestellt worden. Er verwandte feste und flüssige Nährböden, die Nukleine von Blastomyzeten enthielten. Mit den Kulturen will er bei Hunden regelmäßig Pusteln erzeugt haben, die nach einer nur 24stündigen Inkubationszeit sich entwickelten, die Hunde aber gegen die gewöhnliche Vakzine immun machten. Casagrandi fügte dem Filtrat von Vakzine sterile Leukozyten in einer Mischung von zitronensaurem Natrium hinzu. Nach einiger Zeit fand er dann konstant Körnchen die den Vakzine- und Variolakörnchen der vakzinalen und variolösen Keratitis glichen.

Auf dem internationalen medizinischen Kongresse in London 1913 hat Fornet über die ihm angeblich gelungene Kultur des Erregers berichtet. Er behandelte fünf Proben von Rohlymphe mit Äther und fand bei allen fünf Proben einen Zeitpunkt, wo der Äther alle Begleitbakterien, aber noch nicht den Pockenerreger abgetötet hatte. Die Sterilität der ätherisierten Lymphe wurde durch Verimpfen auf Bouillongelatine und Agar unter aeroben und anaeroben Bedingungen festgestellt. Auch bei wochenlanger Bebrütung war auf keinem der Bakteriennährböden ein Wachstum zu bemerken. Die mit Äther sterilisierte Lymphe rief auf der Hornhaut des Kaninchens die Bildung typischer Guarnierischer Körperchen hervor. Sie blieb mindestens 2 Monate wirksam, wenn er sie in gewöhnliche Bouillon brachte, und bei 37° aufbewahrte. Diese Bouillon wurde nun weiter auf Rinderserum, dann auf hohes Agar und schließlich wiederum auf Bouillon verimpft. Die Bouillon erzeugte im Kaninchenauge, am Kalbe und auch am Menschen typische Impfpocken. Da die Verdünnung des ursprünglichen Materiales eine solche war, daß sie nach seiner Berechnung mehr als 1:1000 Billionen betrug, in einer solchen Verdünnung die Lymphe aber sicher nicht mehr wirksam ist, so mußten die Erreger sich vermehrt haben, es war mithin die Reinkultur des Pockenerregers, wie er meint, gelungen. „In dieser Kultur ließen sich sowohl im Ultramikroskop als auch in nach

Loeffler gefärbten Präparaten kleinste, Bruchteile eines tausendstel Millimeters große Gebilde nachweisen. Sie bestanden in ihrer charakteristischen Form aus zwei bis drei aneinander, aber nicht in derselben Ebene liegenden, von einem hellen Hof umgebenen Körperchen. Diese Körperchen waren nicht immer gleich groß und zeigten häufig auch in der Linienführung und Schärfe ihrer Begrenzungslinie gewisse Unterschiede." Da dies die einzigen organisierten Gebilde waren, die er in den bakteriologisch sterilen Flüssigkeiten nachweisen konnte, sprach er sie als Entwicklungsstadium des Pockenerregers an. Auch in einem Falle echter Pocken beim Menschen erhielt er ebenfalls eine bakteriell sterile Kultur in der die gleichen Gebilde zu finden waren. Er gab dem in Reinkultur gezüchteten Erreger den Namen Mikrosoma variolae s. vaccinae. Die Angaben Fornets sind von anderer Seite entschieden bestritten (Friedberger, Gins, Huntemüller).

Das Virus ist ziemlich widerstandsfähig gegenüber dem Erwärmen. Nach Casagrandi wird es unwirksam nach 3 Minuten langem Erhitzen auf 100° und nach 1stündiger Erwärmung auf 80°, mit Glyzerin versetzt bei 60° nach 15 Minuten. Bei Temperaturen von 38° bleibt es etwa 5 Tage am Leben. In einem reduzierenden Medium mit Natriumnitrit oder Tyrosinase hielt es sich jedoch in den Versuchen Répins 16 Tage. Überaus widerstandsfähig ist das Virus gegenüber der Kälte. Wiederholtes Frieren und Wiederauftauen schädigten es nicht. Glyzerinlymphe, die von Power 11 Wochen einer Temperatur von — 18° ausgesetzt war, erwies sich noch wirksam.

Elgin fand sogar Glyzerinlymphe, die er 4 Jahre bei — 12° aufbewahrt hatte, noch wirksam.

Ein Druck von 400 Atmosphären schädigt nach Santori das Virus nicht.

Im getrockneten Zustande bleibt das Virus monatelang wirksam.

Paschen konnte mit Borken von Kindern und Kälbern, die bis zu 220 Tage alt und bei Zimmerwärme konserviert waren, mit Erfolg impfen.

48stündige Besonnung macht den Erreger unwirksam (von Prowazek).

Kaninchengalle und taurocholsaures Natrium zerstören das Virus schnell. 24stündige Trypsin- und Pepsinverdauung schädigen den Erreger nicht. Durch Säuren und starke Salzlösungen, sowie durch Ammoniak wird das Virus getötet. 1% Lezithin und 1% Methylalkohol machen es nach 24 Stunden unwirksam.

Nach den eingehenden Untersuchungen von Friedberger und Yamamoto wird das Virus durch arsenige Säure, Atoxyl, Arsenophenyl-Glyzin in 1%iger Lösung in 18 Stunden nicht abgetötet, ebenso wenig in 1%iger Chloroformlösung, 1%igem Phenol und 1%igem Chinin, dahingegen wird es in ½ Stunde vernichtet durch 1‰ Sublimat, 1%iges Wasserstoffsuperoxyd, 1‰ Formalin, 1%iges Antiformin 1%iges Saponin, 1%iges Solanin.

Gegen Bestrahlung mit Radium ist es nach Sireni sehr widerstandsfähig. Im Sonnenlicht wird es durch Methylenblau und Eosin in 1‰ Lösung in 7 Stunden, durch Neutralrot sogar in der Verdünnung von 1 : 10000000 in 7 Stunden abgetötet (Friedberger).

Das Pockenvirus wird ausgeschieden aus dem Körper von der

erkrankten Haut und von den Schleimhäuten aus. Es trocknet au
der Haut und den Gegenständen, namentlich Wäsche der Kranken a
und wird nachher, wenn es mechanisch fein zerrieben ist, in feinste
Staubform durch die Luft verbreitet. Da es im trockenen Zustand
sich lange Zeit lebensfähig erhält, so bleiben die mit den Haut- un
Schleimhautsekreten beschmutzten Gegenstände lange Zeit infektions
tüchtig, so daß das Virus durch dieselben auf weite Entfernungen hi
verschleppt werden kann. Durch die in die Luft hineingelangten Teil
chen bildet sich in der Umgebung der Kranken eine infektiöse Atmo
sphäre. Gesunde Individuen, die sich auch nur in die Nähe eines Pocken
kranken begeben, können daher das infektiöse Material in sich auf
nehmen. Mehrfach ist beobachtet worden, daß die Umwohner vo
Pockenhospitälern, und zwar besonders die in der herrschenden Wind
richtung Wohnenden häufiger von den Pocken befallen worden sin
als die übrigen Bewohner. Derartige Beobachtungen sind gemach
worden in Paris und in London. Danach würde es scheinen, als ob da
Virus auf größere Strecken hin durch die Luft verbreitet werden könnte
Unbedingt beweisend dafür sind jedoch die mitgeteilten Beobachtunge
nicht. Vermutlich gelangen die Keime von den Schleimhäuten de
ersten Wege aus in den Körper. Sicher ist, daß das Virus durch ober
flächliche Verletzungen der Haut und der Schleimhäute eindringt

Nach Einspritzung unter die Haut treten charakteristisch
Krankheitserscheinungen nicht auf, gleichwohl aber erwerben die s
behandelten Individuen dadurch Immunität. Die Ansichten darüber
ob es von den Verdauungswegen aus zu infizieren vermag sind geteilt
Ganz widersprechend lauten die Angaben über die Verbreitung de
Vakzinevirus im Körper. Nach von Prowazek und Yamomot
kreist das Virus nur etwa 1 Stunde im Blute, nach Frosch bleibt e
längere Zeit, 3—4 Wochen nach erfolgter Impfung im Organismus. Mi
dem aus inneren Organen von Tieren: Affen, Kaninchen und Kälbern
entnommenen Material, mit Leber, Niere, Milz und Drüsensaft, hatte
zahlreiche Untersucher bei der Verimpfung nur negative Ergebnisse
während Schulz, Freyer und Vanselow mit Saft von Leisten- un
Mesenterialdrüsen, Milz, Leber und Knochenmark geimpfter Kälbe
stets positive Ergebnisse bei der Impfung erzielten.

Die Angaben der verschiedenen Forscher stehen in diametralen
Gegensatz zu einander. Eine Erklärung für die Verschiedenheit der Er
gebnisse läßt sich nicht geben.

Die Erreger der Variola sind auf verschiedene Tierspezie
mit Erfolg übertragen worden, auf Rinder, Affen, Kaninchen un
Esel. Lange Zeit wogte ein heftiger Streit darüber, ob die Variola au
Rinder übertragen werden könne. Auf Grund eingehender, in Lyon an
gestellter Versuche wurde die Übertragbarkeit auf Rinder von Chau
veau strikte in Abrede gestellt. Durch überaus zahlreiche Versuch
die in den verschiedensten Ländern angestellt worden sind, ist jedoc
die Frage nach der positiven Seite hin entschieden worden. Das Va
riolavirus haftet auf den Rindern nur selten; es bedarf einer sehr inten
siven Flächenimpfung um die Haftung zu bewerkstelligen. In de
nach solchen Impfungen sich entwickelnden Pusteln erfährt das Variola
virus eine Umwandlung in das Vakzinevirus, d. h. bei Rückübertragun
auf den Menschen ruft es nicht mehr eine allgemeine Pockenerkrankung
sondern nur eine lokale Impfpustel hervor. Die durch Variolaimpfun

rzeugte Variolavakzine hat sich als ein sehr wirksamer, für die Schutz-
mpfung durchaus brauchbarer Impfstoff erwiesen. Im Körper der
Kaninchen und Esel erfährt das Variolavirus eine analoge Umwand-
ung wie im Körper des Rindes. Ob es ein Toxin erzeugt, ist noch nicht
ls festgestellt zu erachten. Die von verschiedenen Forschern, zuerst
on Weigert in Milz, Leber, in den Lymphdrüsen und in der Niere,
on Chiari im Hoden und Knochenmark, von Ivanowski in der
Lunge gefundenen, von Zellinfiltrationen umgebenen nekrotischen
Herde haben die einen als Lokalisation des Virus, andere als Toxin-
wirkung desselben angesehen.

Die Immunität, die nach dem Überstehen der Pockenkrankheit
und der Vakzine entsteht, ist eine relativ hohe, auf eine Reihe von
Jahren sich erstreckende. In vereinzelten Fällen nur sind wiederholte
Erkrankungen von Individuen an den Pocken beobachtet worden. In
der Regel haben derartige Erkrankungen einen leichteren Verlauf ge-
eigt, bisweilen aber sind zum zweiten-, ja zum drittenmal erkrankte
Individuen noch der Infektion erlegen. Die Immunität beruht auf der
Anwesenheit von viriziden Stoffen, die sich im Serum nachweisen lassen.
Sie haften an den Globulinen, werden mit den Globulinen ausgefällt
und vertragen getrocknet $\frac{1}{2}$stündiges Erhitzen auf 100°. Auch anti-
toxische Stoffe und Opsonine sollen bei immunen Individuen vorhanden
sein. Die Ansicht darüber, ob komplementablenkende Stoffe bei Va-
riola und Vakzine vorkommen, sind geteilt. Paschen fand, daß die
Vakzination bei Kälbern und Kaninchen das Blutserum in dem Sinne
beeinflußte, daß eine Komplementfixation mit den in Kinderlymphe
enthaltenen Antigenen stattfand.

Heller und Tomarkin konnten im Immunserum von Rindern
keine solchen spezifischen Stoffe nachweisen.

Dahm fand mit dem Serum von Pockenkranken und animaler
Vakzine, sowie auch mit wässerigem Extrakte von Leber und Milz von
einem 2jährigen pockenkranken Kinde fast vollständige Hemmung.

Sugai erhielt eine spezifische Reaktion zwischen Blutserum von
Pockenkranken und dem Inhalt ihrer Pockenpusteln, sowie auch mit
Kuhpockenlymphe.

Hallwachs konnte in dem Serum von kutan mit Lapine geimpften
Kaninchen mit Kälberlymphe als Antigen komplementbindende Stoffe
vom 9.—14. Tage nachweisen. Mit Extrakten von Epidermis, Knochen-
mark und Leber konnte jedoch 12 Tage nach kutaner Impfung bei
Kaninchen keine spezifische Komplementfixation erzielt werden.

Dunn fand Komplementbindung mit dem Serum eines 11 Tage
vorher geimpften Kalbes bei Verwendung 7—11 Tage alter Glyzerin-
lymphe als Antigen. Die Reaktion war negativ, wenn das Serum
15 Minuten auf 55° und, wenn die Glyzerinlymphe auf 100° erhitzt war.

Teissier und Gastinel fanden mit Vakzine und Variolalymphe
als Antigen bei Vakzinierten sowie bei Variolakranken komplement-
bindende Antikörper, ebenso beim Tiere nach jeder Art von Vakzine-
impfung. Bei der Vakzine trat die Reaktion ungefähr 7 Tage nach der
Impfung auf und verschwand nach 10tägigem Bestehen. Bei Variola
wurde der Eintritt der Reaktion am 10. Tage beobachtet. Die Reaktion
blieb positiv bis zum 30. Tage, bisweilen noch etwas länger.

Das Epithel als solches enthält keine Immunkörper. Was die Zeit
des Eintrittes der Immunität anlangt, so entstand dieselbe beim Men-

schen am Ende des 6. Tages, beim Rinde am 7.—8. Tage, beim Kaninchen am 6. Tage, d. h. Impfungen in die Haut, die nach diesem Zeitraume vorgenommen werden, gingen nicht mehr an.

Die Immunität wird herbeigeführt durch die lebenden Erreger, gleichviel auf welchen Wegen diese in den Körper eingebracht werden, sowohl durch kutane wie auch subkutane und intravenöse Einverleibung. Durch die Impfung in die Haut und die Erzeugung einer Pustel wird eine Immunität der ganzen Haut erzielt; aber auch ohne Erzeugung einer Hautpustel kann die Immunität zustande kommen. Nach der subkutanen Einspritzung von konzentrierter Lymphe entstehen bei Tieren, Affen, Kaninchen und auch Rindern starke Anschwellungen, die sogar zu Nekrosen führen können. 5—10 Tage nach derselben ist bei sämtlichen Tieren Immunität der Haut vorhanden.

Borrel erzeugte durch Einspritzung von 300—400 ccm einer warmen Aufschwemmung der Schafpockenlymphe unter die Bauchhaut von Hammeln enorme Pusteln von 800 qcm Oberfläche, aus denen er gewaltige Mengen (bis zu 2 l) einer hochwirksamen Flüssigkeit gewinnen konnte.

Kraus und Volk fanden, daß man durch subkutane Einspritzung von Lymphe, die auf 1 : 1000 verdünnt war, bei Affen die gleiche Immunität erzielen konnte wie nach kutaner Impfung oder subkutaner Einspritzung konzentrierter Lymphe. Dabei bewirkten die Injektionen dieser verdünnten Lymphe keine Reaktion. Kraus und Volk erachteten deshalb die Einführung verdünnter Lymphe auf dem subkutanen Wege für eine rationellere Methode der Schutzimpfung als die durch kutane Impfung. Sie fanden weiter, daß auch mit Lymphe, die ½ Stunde auf 58° erwärmt war, Hautimmunität bei Affen sich erzielen ließ. Mit dem 1 Stunde bei 58° gehaltenen Virus gelang es auch von Prowazek mit Erfolg Albinokaninchen subkutan zu immunisieren. Durch intravenöse Einspritzung von Vakzine wurden Pferde, Affen, Rinder und auch Kaninchen immun. Ebenso entwickelte sich auch Immunität durch tracheale und intrapulmonale Einspritzungen von Vakzine. Durch Verfütterung von Lymphe konnte, bei Kaninchen und Hunden wenigstens, Immunität erreicht werden. Auch die Einführung von Lymphe unter die harte Hirnhaut, in das Gehirn und in das Auge bewirkte Immunität. Mit Lymphe, die zu gleichen Teilen mit Kaninchengalle versetzt und abgetötet war, konnte von Prowazek immunisieren. Dagegen war die durch Zusatz von Immunserum neutralisierte Lymphe nach Camus nicht imstande, bei subkutaner oder intravenöser Einspritzung des Gemisches, gegen eine spätere Impfung mit normaler Vakzine zu schützen.

Demgegenüber hat sich bei den Schafpocken nach Bridré und Bouqet ein analoges Verfahren sehr wohl bewährt. Schafpockenvirus, das 48 Stunden mit Borrelschem Antischafpockenserum gemischt gestanden hatte, Schafen subkutan eingespritzt, rief nur eine lokale Reaktion hervor. Durch eine solche ganz ungefährliche Impfung wurde jedoch eine bereits nach 24—48 Stunden auftretende, langdauernde Immunität erzielt. Das Verfahren wird jetzt in Frankreich zur Schutzimpfung der Schafe gegen Schafpocken in großem Maßstabe praktisch verwendet.

Die Hornhaut des Kaninchens verhält sich nach den Unter-

suchungen von *Paschen* anders als die Haut. Nach eingetretener Hautimmunität kam es in der Kornea noch zur Entwicklung typischer Vakzinekörperchen, und umgekehrt, bei Kaninchen, die auf die Hornhaut geimpft waren, war die Haut nicht gegen Nachimpfung immun. Die Hornhaut des Kalbes verhält sich anders als die Hornhaut des Kaninchens. Diese zeigte bei der Nachimpfung keine Reaktion.

Beim Affen wird die Hornhaut nach *Kraus* und *Volk* nach kutaner Impfung nicht immun, wohl aber nach subkutaner Einspritzung der Lymphe. Bei Menschen, die für die kutane Impfung immun waren, wurde auf eine Impfung der Hornhaut typische vakzinale Reaktion beobachtet. Bei der immunen Haut kommt es bei der Nachimpfung sofort zu einer starken Saftströmung und einer massenhaften Einwanderung von Leukozyten, die vermutlich die eingebrachten Erreger abtöten.

Eine passive Übertragung der Immunität gelingt nur mit größeren Mengen, mehreren Hundert Kubikzentimetern des Serums eines immunen Individuums. Bei unmittelbar darauffolgender Impfung beobachtet man eine Verzögerung und Beeinträchtigung der Pustelbildung. Eine Heilwirkung läßt sich durch solches Serum nicht erzielen, vermutlich weil die Menge der Schutzkörper auch bei intensiver Vorbehandlung der serumspendenden Individuen eine relativ geringe ist.

Um einen sicheren Impfschutz zu erzielen und die Impfung gefahrlos zu gestalten, bedarf es einer hochwirksamen Lymphe, die zugleich frei ist von irgendwelchen anderen pathogenen Organismen. Der *Jennersche* Impfstamm, die sogenannte „alte *Jennersche* Genitur", ist seit Anfang des 19. Jahrhunderts in der Wiener Findelanstalt in ununterbrochener Reihenfolge von Arm zu Arm fortgepflanzt worden. Dieser humanisierte Lymphstamm hat sich dauernd gleichmäßig wirksam erhalten. Da die humanisierte Lymphe die Möglichkeit nicht ausschließt, daß die Erreger der Syphilis und der Lepra durch dieselbe übertragen werden können, ist die Anwendung von humanisierter Lymphe nur unter ganz bestimmten Vorsichtsmaßregeln gestattet und an ihrer Stelle die *Tierlymphe* eingeführt worden. Hauptsächlich gelangt zur Anwendung die sogenannte Retrovakzine, d. h. die vom Kinde auf das Rind zurück übertragene Kuhpockenlymphe.

Die Lymphe wird vom Rinde unter möglichst aseptischen Kautelen entnommen. Für die Gewinnung einer nicht verunreinigten Lymphe hat sich bewährt die Bedeckung der Impfflächen mit dem von dem Apotheker *Rotziegel* hergestellten Tegminverband, einer glatten, schmiegsamen Pasta aus einem Gemisch von reinstem Bienenwachs, feinstem Gummi arabicum, Wasser, Glyzerin und Zinkoxyd, das auf die Fläche aufgetragen und mit Tafeln *Brunsscher* Watte dachziegelförmig überdeckt wird. Am 5. Tage nach der Impfung wird die ganze Impffläche mit dem scharfen Löffel abgekratzt und mit der 3—5fachen Menge einer Mischung von 80 Teilen Glyzerin und 20 Teilen Wasser versetzt. Die mit Glyzerin versetzte Rohlymphe wird mindestens 4 Wochen bei einer Temperatur von 12½° C aufbewahrt und alsdann zu einer feinen Emulsion verarbeitet in sterilen Glasgefäßen abgegeben. Dieses bisher angewendete, ziemlich umständliche Verfahren zur Gewinnung einer keimarmen, namentlich von fremden pathogenen Keimen freien Lymphe dürfte nur dann aufgegeben werden können, wenn es gelänge, die Rohlymphe durch irgend eine Behandlung von den fremden Keimen zu befreien, ohne die Wirksamkeit des Vakzinevirus zu schädigen. Die Angabe von *Fornet*, daß durch Ätherbehandlung sich eine bakteriell sterile und dabei wirksame Lymphe erzielen lasse, ist von anderen Forschern wie *Gins* und *Lentz* nicht bes ätigt worden. *Friedberger* hat dagegen durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht die Lymphe keimfrei erhalten. Ganz neuerdings haben *Seiffert* und *Hüne* eine vollkommen keimfreie Lymphe gewinnen zu können geglaubt durch folgendes Ver-

fahren: die rasierte Impffläche wird mit Wasser und Seife intensiv abgebürstet, mit 70%igem Alkohol gewaschen und darauf nochmals mit 2%iger Lysollösung abgebürstet. Ebenso wird vor der Abnahme der Lymphe das Impffeld nach reichlichem Abseifen, mindestens 5 Minuten lang, energisch mit 2%iger Lysollösung abgewaschen; und zwar erfolgt die Abwaschung mit der flachen Hand, die mit einem Gummihandschuh geschützt werden kann. Trotz dieser Behandlung enthält die Lymphe doch noch zahllose Keime, insbesondere Staphylokokken verschiedener Art und Stäbchen, die aus dem Heu und Stroh stammen. Die Lymphe wird alsdann mit Chinosol versetzt und in der Döhringschen Lymphmühle auf das feinste zermahlen. Bei Zusatz von 1‰ Chinosol ist die Lymphe nach 14 Tagen, bei 3‰ nach 4—5 Tagen, bei 10‰ oft schon nach 24 Stunden bakteriell vollkommen steril. Dabei aber ist ihre Wirksamkeit vollständig erhalten. Lymphe mit 3‰ Chinosolgehalt hat sich noch nach 74 Tagen bei der Verimpfung auf Kinder als vollkommen wirksam erwiesen. Der personelle Erfolg betrug bei Erstimpflingen wie bei Wiederimpflingen 100%, der Schnitterfolg bei den Erstimpflingen 98,1%, bei den Wiederimpflingen 99,3%. Auch diese Angaben hat Geißler nicht bestätigen können. Das Chinosol tötet nicht die fremden Keime, sondern verhindert nur deren Entwicklung. Durch 5‰ und 10‰ Chinosol wird nach Gins mit den fremden Keimen zugleich das Vakzinevirus geschädigt. Dahingegen glaubt Geißler durch Behandlung der auf das feinste zerriebenen Lymphe mit Wasserstoffsuperoxyd und Kohlensäure und nachherige Beseitigung des Wasserstoffsuperoxyds mittels Hepin das erstrebte Ziel erreicht zu haben. Das Ergebnis der Nachprüfungen bleibt abzuwarten. Gins hat stark verdünnte Lymphe durch Porzellanfilter filtriert und bakterienfreie wirksame Filtrate erhalten. Aus solchen Filtraten hat er das Virus mit Kaolin fast vollständig auszuschütteln vermochte. Ob dieses sicher bakterienfreie an Kaolin gebundene Virus für Impfzwecke brauchbar sein wird, müssen weitere Untersuchungen lehren. Vielleicht wird es als Ausgangsmaterial für Kulturversuche sich eignen.

Zur Erzeugung hochwirksamer Lymphen werden vielfach Lymphstämme der durch erfolgreiche Übertragung von Variolalymphe auf Rinder gewonnenen Variolavakzine verwandt. Für die Prüfung der Virulenz der Lymphe ist von Guerin die Impfung auf den rasierten Rücken von Kaninchen, von Calmette die Übertragung auf das innere Ohr weißer Kaninchen empfohlen worden, während Chaumier eine Kontrollimpfung an Erstimpflingen empfiehlt, bei der aus der Art der sich entwickelnden Pusteln auf die Virulenz der Lymphe geschlossen werden kann. Besonders geeignet für die Erhaltung einer gut virulenten Lymphe ist nach Chaumier ihre Fortzüchtung auf Eseln.

Da in tropischen Gebieten die Glyzerinlymphe sehr schnell an Wirksamkeit verliert, empfiehlt sich dort die Verwendung von Trockenlymphe, die sich erfahrungsgemäß sehr lange wirksam erhält.

Roß hat eine nach den Angaben von Achalme und Physalix hergestellte Trockenlymphe nach einem 4monatlichen Transport durch die heißesten Gegenden Westafrikas, eine zweite Probe nach einem Transport bis an die Grenzen von Abessinien und eine dritte Probe nach einer Aufbewahrungszeit von 14 Monaten noch ebenso wirksam gefunden wie frisch hergestellte Lymphe. Außerdem empfiehlt es sich, die Lymphe nicht zu importieren, sondern sie von größeren, geeigneten, dort zur Verfügung stehenden Tieren: Eseln, Kaninchen, Dromedaren, Lamas usw. frisch zu gewinnen (Biffi und Rybiero).

Um ein Eindringen von irgendwelchen Wundinfektionserregern von der Haut des Impflings aus zu verhüten, ist eine sorgfältige Reinigung des Impffeldes erforderlich. Von verschiedenen Seiten ist eine Desinfektion empfohlen worden, so namentlich mit Alkohol und Jod.

Nach den Angaben von Schamberg hat sich eine Bepinselung der Impfstellen 48 Stunden nach dem Einbringen der Lymphe mit einer Lösung von 4% Pikrinsäure und 1% Jod in 5% Alkohol an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen bei Tausenden von Impfungen bewährt. Viele sind indessen der Ansicht, daß eine Desinfektion nicht notwendig

ist. Zum Schutz des Impffeldes sind die Helfenbergerschen Schutzkapseln mit gutem Erfolg angewandt.

Abgesehen von der Schutzimpfung mit Vakzine ist bei der Bekämpfung der Variola die strenge Isolierung der erkrankten und krankheitsverdächtigen Individuen unbedingt notwendig. Da erwiesen ist, daß der Infektionsstoff durch Fliegen übertragen werden kann, so ist für die Fernhaltung derselben von den Erkrankten Sorge zu tragen.

Ein spezifisches Mittel zur Behandlung der Pockenkranken gibt es bisher nicht. Die vielfach mit Salvarsan angestellten Versuche haben zu positiven Ergebnissen nicht geführt (Camus, Nicolle, Conor und Polianski).

Die von Finsen vorgeschlagene Rotlichtbehandlung scheint den Verlauf der Erkrankung, namentlich die Narbenbildung wesentlich zu mildern. Auch durch die von Dreyer empfohlene Bepinselung der Kranken mit einer geeigneten Lösung von Kaliumpermanganat soll ein günstiger Einfluß auf die Narbenbildung ausgeübt werden.

III. Masern, Scharlach.

Die Masern und das Scharlachfieber sind fieberhafte, durch eine außerordentlich hohe Übertragbarkeit ausgezeichnete, mit einem typischen Hautausschlag einhergehende Krankheiten. Sie haben von jeher als Prototype der ansteckenden Krankheiten gegolten. Man hätte daher erwarten sollen, daß nach der Entwicklung der Lehre von der belebten Natur der Ansteckungsstoffe in erster Linie bei diesen Krankheiten durch die neuen Methoden irgendwelche Lebewesen als Erreger sich hätten nachweisen lassen. Aber gerade diese Gruppe von Krankheiten hat der Auffindung ihrer Erreger die größten Schwierigkeiten bereitet. Naturgemäß sind das Blut und die inneren Organe sowie die spezifischen Ausscheidungsprodukte Gegenstand überaus zahlreicher Untersuchungen gewesen. Bei ihnen allen sind denn auch von manchen Forschern, bisweilen sogar in nahezu sämtlichen Fällen, die untersucht wurden, bestimmte Gebilde aufgefunden und als Krankheitserreger angesprochen worden. Daß Mikroorganismen aufgefunden worden sind, kann durchaus nicht überraschen, da die Ausschlagkrankheiten mit mehr oder weniger ausgedehnten Veränderungen der Haut und auch der Schleimhäute einhergehen, die dem Eindringen der auf denselben vorkommenden pathogenen Mikroorganismen Vorschub leisten.

Als Ergebnis kann festgestellt werden, daß kein Mikroorganismus, weder bei den Masern, noch beim Scharlach bisher als Erreger der Krankheit sicher erwiesen und anerkannt worden ist. Erst in den letzten Jahren hat die ätiologische Forschung auch bei diesen Krankheiten einige Fortschritte zu verzeichnen, dank ihrer experimentell eingehender studierten Übertragbarkeit auf Affen. Aber auch jetzt noch sind unsere Kenntnisse auf diesen Gebieten sehr unvollkommen und lückenhaft.

Die Masern.

Bei den Masern beträgt das Inkubationsstadium 9 Tage. Nach mehr oder weniger heftigen Prodromalerscheinungen, Fieber, tränenden Augen, Lichtscheu, Schnupfen, Niesen und Husten, entwickelt sich am 4. Krankheitstage der Ausschlag in der Form von

zackigen Fleckchen von rötlich-bläulicher Färbung, auf denen oft Hautfollikel sich als kleine Knötchen deutlich markieren. Auf der Wangenschleimhaut treten eigentümliche Flecke auf, die von Koplik zuerst beobachtet und nach ihm benannt worden sind.

Mit dem vollständigen Ausbruch des Exanthems sinkt das Fieber zur Norm ab. Die Erscheinungen von seiten des Atmungsapparates gehen allmählich zurück und es folgt dann eine kleienförmige Abschuppung der Haut. In den Absonderungen der Schleimhäute des Respirationstraktus ist der Erreger enthalten. Beim Husten und namentlich beim Niesen wird er in Form feinster Tröpfchen in die Luft zerstäubt, so daß sich um die Kranken herum eine infektiöse Atmosphäre bildet. Da die katarrhalischen Erscheinungen bereits im Prodromalstadium auftreten, so ist der Kranke bereits im Inkubationsstadium ansteckend.

Durch die Anwesenheit eines im Inkubationsstadium befindlichen Offiziers auf einem Hofballe in Berlin wurde eine Erkrankung aller der Mitglieder der Hofgesellschaft hervorgerufen, die noch nicht die Krankheit durchgemacht hatten, unter ihnen auch des bereits im vorgerückten Alter stehenden damaligen Kronprinzen Friedrich Wilhelm.

Durch subkutane Impfung von Nasen- und Mundsekret, die bei einem Masernkranken innerhalb 48 Stunden nach dem Auftreten des Ausschlages entnommen wurden, konnten Anderson und Goldberger bei vier Affen die Masern hervorrufen. Das Krankheitsbild ist ähnlich dem des Menschen, die Inkubation beträgt 5—7 Tage. Am 1. Tage des Ausschlages kreist das Virus im Blut, wie erfolgreiche Übertragungen auf Menschen ergeben haben.

Sie stellten weiter an Affen fest, daß das Blut nur einige Tage vor und etwa 24 Stunden nach dem ersten Auftreten des Ausschlages noch infektiös wirkt.

Nicolle und Conseil konnten mit 6 ccm Blut, das 24 Stunden vor dem Auftreten des Ausschlages einem Masernkranken entnommen war, bei einem Affen, dem Macacus sinicus, nach 9 Tagen einsetzendes und 6 Tage andauerndes Fieber beobachten.

Anderson und Goldberger fanden weiter, daß zentrifugiertes Blut mit drei Teilen Kochsalzlösung versetzt und durch Berkefeldfilter filtriert in einem Versuche von vier Affen einen, und in einem zweiten Versuche von zwei Affen einen krank zu machen vermochte. — Feststellungen, durch die alle Befunde von Mikroorganismen als akzidentelle erwiesen sind. Durch eine Erhitzung auf 55° während 15 Minuten wurde das Virus vernichtet, nicht aber durch 24stündiges Trocknen und Gefrieren. Übertragungen der Masern durch gesunde Zwischenpersonen, an denen doch nur getrocknetes Virus haften konnte, sind dadurch erklärlich. Wie lange das Virus der Austrocknung zu widerstehen vermag, ist bisher noch nicht experimentell festgestellt. Daß die Krankheitserreger sich in den kleienförmigen Hautschüppchen noch finden, wird von den einen behauptet, von anderen direkt in Abrede gestellt.

Anderson und Goldberger konnten in sechs Versuchen mit Hautschuppen bei Affen, die für das Virus empfänglich waren, die Krankheit nicht erzeugen.

Ganz neuerdings spricht sich Jurgelunas auf Grund von 10 resultatlos gebliebenen Übertragungsversuchen auf Affen dahin aus, daß die Frage über

die Möglichkeit der Übertragung von Masern auf Tiere noch unaufgeklärt sei Konstant ist bei den Masern die Diazoreaktion. Ebenso ist eine ausgesprochene Leukopenie vorhanden. Der Harn der Masernkranken enthält nach Aronson und Sommerfeld ein hitzebeständiges dialysierbares Gift, das in die Venen von Meerschweinchen oder Kaninchen eingespritzt, diese unter Überempfindlichkeitserscheinungen tötet oder schwer krank macht, so daß die Giftigkeit des Harnes für die Diagnose verwertbar wäre, eine Angabe, die jedoch von Mortner bestritten wird, weil er auch bei Kindern, die an anderen ansteckenden Krankheiten litten oder auch ganz gesund waren, eine ähnliche Giftigkeit des Harnes gefunden hat.

Das Überstehen der Masern hinterläßt eine exquisite Immunität, die sich über die ganze Lebenszeit erstreckt. Auf den Far-Öer erkrankten bei einer Neueinschleppung die Individuen, die 60 Jahre vorher die Seuche durchgemacht hatten, nicht. In ganz seltenen Fällen wird das durchseuchte Individuum nicht immun.

Spezifische Serumreaktionen sind bisher nicht bekannt.

Von Begleitbakterien der Masern sind häufig beobachtet worden die Influenzabakterien, Diphtheriebazillen und diphtherieähnliche Bazillen auf den Konjunktiven. Für die Tuberkuloseinfektion schafft die Masernerkrankung eine gewisse Disposition, mit besonderer Vorliebe schließt sie sich an die bronchitischen Veränderungen an. v. Pirquet fand bei den Masernkranken eine herabgesetzte Tuberkulinempfindlichkeit, v. Jürgensen eine mit der Entwicklung des Exanthems einsetzende Periode mangelhafter Reaktionsfähigkeit des Organismus, die ungefähr 1 Woche andauert, während welcher der Organismus anscheinend den verschiedensten Infektionen schutzlos preisgegeben ist, Tunnicliff endlich ein gegenüber Streptokokken, Staphylokokken und Tuberkelbazillen herabgesetztes Freßvermögen, Ermittelungen, die eine Erklärung bieten für die so häufig sich an die Masern anschließenden Tuberkuloseerkrankungen.

Das Scharlachfieber.

Die Inkubationszeit beim Scharlachfieber schwankt innerhalb weiter Grenzen. Sie kann unter Umständen nur einen Tag oder aber auch eine Woche und mehr betragen. Meist sind deutliche Prodromalerscheinungen vorhanden, neben hohem Fieber Halsschmerzen und Erbrechen. In der Regel tritt am 2. Krankheitstage der Ausschlag auf in Form feinster punktförmiger Stippchen auf gleichmäßig geröteter Haut, zuerst an Hals und oberer Brust und im Gesicht, wobei aber die Mundgegend frei bleibt. Nach dem Ausbruch des Exanthems sinkt die Temperatur lytisch herab. Charakteristisch ist besonders die starke Rötung des Rachens, weiterhin auch das Auftreten nekrotisierender Prozesse in den Mandeln und von Eiweiß im Urin. Häufig ist eine erhöhte Verletzbarkeit der Kapillaren vorhanden, die sich kundgibt durch das Auftreten von Hautblutungen am Oberarm nach Stauungen in der Ellenbeuge, „Rumpel-Leedesches Scharlachphänomen".

Die erst nach Wochen einsetzende Abschuppung ist besonders charakteristisch an den Händen und Füßen, an denen sich die Oberhaut in Form großer Fetzen ablöst.

Das Virus des Scharlachs wird sicher von den erkrankten Schleimhäuten und vielleicht auch von der Haut aus ausgeschieden.

Cantacuzène glaubte mit Tracheal- und Bronchialdrüsen, perikardialen Exsudaten und Blut von Scharlachkranken bei vier Affen

durch subkutane Injektionen Scharlachsymptome erzeugt zu haben, und aus seinen Versuchen schließen zu können, daß es ihm gelungen sei, den Scharlach von dem Menschen auf den Affen zu übertragen.

Umfangreiche Übertragungsversuche auf Affen sind dann von Bernhardt im Institut für Infektionskrankheiten vorgenommen worden. Von der Erwägung ausgehend, daß das Scharlachvirus wahrscheinlich in ähnlicher Weise wie das Pockengift eine besondere Affinität zum Epithel habe, wählte er als Ausgangsmaterial für die Übertragung den dicken weißen, leicht sich abstoßenden Zungenbelag, der bei jedem Scharlachkranken vor Eintreten der sogenannten Himbeerzunge sich findet, und zwar nahm er die Zungenbeläge von mehreren Kranken, verrieb sie frisch mit physiologischer Kochsalzlösung und spritzte sie dann Affen subkutan in die Leistenbeuge ein. Gleichzeitig verrieb er die Emulsion unter Erzeugung kleiner, nicht blutender Läsionen energisch auf der Wangen- und Zungenschleimhaut und auf den Tonsillen. Nach einer zwischen 4 und 18 Tagen wechselnden Inkubationszeit sah er bei den Affen unter Steigerung der Körpertemperatur allgemeine Drüsenanschwellung auftreten. Die Zunge wurde dick schmierig belegt, die Haut im Gesicht, am Hals und an den Schultern gerötet und deutlich frieselig. Es folgte dann eine grob lamellöse Abschuppung, die sich über einen längeren Zeitraum hinzog. Er stellte dann weiter mit dem durch Berkefeldfilter keimfrei filtrierten Material die gleichen Übertragungsversuche an und hatte unter vier Versuchen zweimal positiven Erfolg. Er sprach deshalb die Ansicht aus, daß das Scharlachvirus höchstwahrscheinlich in die Gruppe der filtrierbaren Virusarten gehöre. Passageimpfungen von Affen zu Affen gelangen, aber nicht über die vierte Passage hinaus.

Landsteiner und Levaditi haben im Institut Pasteur bei einer großen Zahl niederer Affen Übertragungsversuche angestellt. Sämtliche Versuche sind jedoch negativ verlaufen. Nur bei einigen Schimpansen konnten sie durch Impfungen von Mandelbelag in den Rachen, und von Blut unter die Haut eine Angina mit Bildung von Pseudomembranen erzeugen sowie auch einen allgemeinen Ausschlag, der dem Scharlachausschlag ähnlich war.

Bei anderen Schimpansen gelang es ihnen nur, eine von starken Diarrhoen und Temperatursteigerung begleitete Angina hervorzurufen, die nach 6 Tagen abheilte, ohne daß sich irgendwelche Erscheinungen von seiten der Haut zeigten. Mit Reinkulturen von Streptokokken gelang die Erzeugung der Angina nicht. Passageversuche bei Schimpansen schlugen fehl. Vielleicht sind die negativen Ergebnisse darauf zurückzuführen, daß die Forscher nicht wie Bernhardt frische Zungenbelege bei ihren Übertragungsversuchen verwendet haben. Jedenfalls bedarf es weiterer Untersuchungen, um die Frage der Übertragbarkeit des Scharlachvirus auf Affen definitiv zu entscheiden.

Die Natur des Virus, ist noch nicht geklärt trotz der überaus zahlreichen diesbezüglichen Untersuchungen. Bei eingehenden bakteriologischen Untersuchungen, die an Scharlachkranken bzw. an Scharlachmaterial vorgenommen worden sind, sind eine ganze Reihe von Mikroorganismen gefunden worden. Unter diesen Mikroorganismen haben sich als besonders bedeutungsvoll erwiesen Streptokokken.

Loeffler fand bei der Untersuchung der als nekrotisierende Prozesse sich darstellenden Scharlachdiphtherien Streptokokken, die

in den Rachenmandeln zungenförmig in das gesunde Gewebe eindrangen. Reinkulturen dieser Streptokokken, die sich leicht gewinnen ließen, erzeugten bei Kaninchen, in die Blutbahn eingespritzt, eiterige Gelenkentzündungen, wie solche nicht selten als Komplikationen des Scharlachs gefunden werden. Die Streptokokken finden sich auch im Blut und in den inneren Organen und sind hier von vielen Forschern in überaus zahlreichen Scharlachfällen festgestellt. In typisch foudroyant verlaufenden Fällen sind sie jedoch von Slawyk nicht gefunden worden. Sie treten erst auf, wenn die nekrotisierenden Prozesse auf den Mandeln eingesetzt haben. Sie sind mithin als eine, allerdings recht häufige, Komplikation, sicher aber nicht als das Virus des Scharlachs anzusehen.

Von Döhle sind in den Leukozyten im Blut der Scharlachkranken mit Hilfe der Mansonschen Borax-Methylenblaulösung Einschlüsse gefunden worden, die sich als kleine punktförmige Körperchen darstellen. In einzelnen Fällen will Döhle spirochätenartige Gebilde gefunden haben, die zu den punktförmigen Einschlüssen in Beziehung stehen sollen. Das nahezu regelmäßige Vorkommen dieser Einschlüsse ist von verschiedenen Forschern, besonders von C. Fraenken und Kretscher, bestätigt worden. Durch eingehende Untersuchungen hat Kretscher indessen festgestellt, daß solche Einschlüsse nicht dem Scharlach eigentümlich sind, sondern bei verschiedenen Infektionskrankheiten, namentlich auch bei der Diphtherie, vorkommen. Er hält dieselben deshalb für das Produkt einer Toxinwirkung. Einschlüsse anderer Art sind einesteils von Bernhardt und anderenteils von Höfer mit verschiedenen Färbungsmethoden, so mit den Methoden von Mann und Heidenhain, in Epithelien, besonders in den Nieren aufgefunden worden. Die Höferschen Körperchen sind kleiner als die Bernhardtschen. Sie stellen sich dar als winzig kleine, nur $\frac{1}{2}\,\mu$ große, an der Grenze der Sichtbarkeit stehende Gebilde. Ob in ihnen das Virus gefunden ist, müssen weitere Untersuchungen lehren. Sollte es sich herausstellen, wie es nach den erwähnten Versuchen von Bernhardt den Anschein hat, daß das Virus des Scharlachs zu den filtrierbaren Virusarten gehört, so müßten sie sich in den Filtraten nachweisen lassen.

Noch ein zweiter Mikroorganismus ist häufig mit dem Scharlachvirus vergesellschaftet, das ist der Bazillus der Diphtherie, dem die skarlatinösen Schleimhautveränderungen ein leichtes Ansiedeln auf den Schleimhäuten des Rachens ermöglichen.

Als Eingangspforten für das Virus dienen die Schleimhäute der Luftwege, eventuell auch des Genitaltraktus. Leichte Verletzungen begünstigen das Eindringen des Virus. Baginsky sah besonders nach Verbrennungen öfters sich Scharlach entwickeln.

Das Virus wird ausgeschieden von den Rachenschleimhäuten und von der Haut. Es widersteht lange Zeit dem Trocknen und kann daher durch Gegenstände, die damit behaftet sind, verschleppt werden, wie zahlreiche einwandfreie praktische Erfahrungen erwiesen haben. Besonders lange haftet das Virus an den Individuen, die die Krankheit durchgemacht haben. Beweisend dafür sind die von den Engländern sogenannten „Return-cases“, d. h. Fälle, die nach der Rückkehr der Kranken aus den Krankenhäusern in ihre Familien zum Ausbruch gelangt sind. Solche neuen Ansteckungen durch Scharlachrekon-

valeszenten sind mehrere Monate nachdem diese die Krankheit überstanden hatten, beobachtet worden. Baginsky hat über 45 Fälle berichtet, in denen durch Rekonvaleszenten, die nach 42 Tagen in ihre Familien zurückgekehrt waren, deren Geschwister angesteckt worden waren.

Das Überstehen der Krankheit hinterläßt eine hohe, langdauernde Immunität. Neuerkrankungen Erkranktgewesener gehören daher zu den Seltenheiten. Die Frage, wodurch die Immunität bedingt ist, ist bisher noch nicht einwandfrei entschieden. Vermutlich handelt es sich um virizide Stoffe.

Versuche, diese Körper mit Hilfe der Komplementbindung nachzuweisen, haben zu brauchbaren Ergebnissen nicht geführt.

Das Blutserum von Rekonvaleszenten hat man vielfach für Schutz- und Heilzwecke verwandt mit wechselnden Erfolgen. Reiß empfiehlt das Serum in der 3.—4. Woche zu entnehmen und Kindern 50 ccm, Erwachsenen 100 ccm davon einzuspritzen.

In der Therapie der Krankheit haben in den letzten Jahren eine hervorragende Rolle gespielt Sera, die durch die Einspritzung von frisch aus dem Körper von Scharlachkranken kultivierten Streptokokken von Pferden erzielt worden sind. Die Anwendung dieser Antistreptokokkensera hat in vielen Fällen einen sehr günstigen Einfluß auf den Verlauf, wie auch auf die Mortalität der Krankheit gezeigt, nicht etwa, weil das Serum auf das Scharlachvirus eingewirkt hätte, sondern weil durch dasselbe die so überaus häufige Komplikationen bedingenden Streptokokken im Zaume gehalten worden sind.

Zur Verhütung der Ansteckung ist auch eine aktive Immunisierung durch Einspritzung von Bouillonkulturen von Streptokokken, die durch Erhitzen während einer Stunde auf 60° abgetötet waren, in steigenden Dosen von 0,5—1,5 ccm in 8tägigen Zwischenräumen mit Erfolg zur Anwendung gebracht worden. Nach den besonders von russischen Forschern gemachten Erfahrungen soll durch dieses Verfahren sogar in schweren Epidemien die Weiterverbreitung der Krankheit mit Erfolg verhütet worden sein, was freilich von anderen wiederum bestritten wird. Diese Beobachtungen, ihre Richtigkeit vorausgesetzt, würden zu der Annahme führen, daß durch die Verhütung des Eindringens der Streptokokken in den Körper auch das mit den Streptokokken zugleich übertragene Scharlachvirus am Eindringen verhindert wird.

Benjamin und Wikinger glauben, daß durch die prophylaktische Einspritzung eines beliebigen artfremden Serums ein abschwächender Einfluß auf eine nachfolgende Scharlachinfektion ausgeübt wird.

Eine sichere Chemotherapie des Scharlachs gibt es bisher noch nicht. Lenzmann, Klemperer und Woita haben nach der Einspritzung von Salvarsan, 0,1—0,3 g bei Kindern, 0,6 g bei Erwachsenen, prompten Fieberabfall und günstige Einwirkung auf den Verlauf gesehen. Klemperer und Woita haben bei 60 mit Salvarsan Behandelten nur eine Mortalität von 8,3%, bei 49 ohne Salvarsan Behandelten dagegen eine solche von 24,5% gehabt.

Für die Bekämpfung ist eine sorgfältige Desinfektion der Se- und Exkrete des Kranken und der damit verunreinigten Gegenstände, namentlich auch eine Desinfektion der Haut durch desinfizierende Bäder erforderlich. Strenge Isolierung der Kranken, am besten in einem

Krankenhaus, und möglichst langes Fernhalten derselben und auch ihrer Angehörigen von dem Verkehr mit empfänglichen Individuen, besonders von den Schulen, ist notwendige Grundbedingung für die Bekämpfung. Die bisher gesetzlich vorgeschriebene Isolierungsfrist von 6 Wochen reicht, wie oben dargelegt, nicht aus, um weitere Infektionen zu verhüten. Baginsky empfiehlt deshalb, die Rekonvaleszenten in Genesungsheimen unterzubringen. Ganz besonderes Augenmerk ist zu richten auf die ganz leichten, ohne irgendwelche auffällige Krankheitserscheinungen verlaufenden Fälle, deren Diagnose freilich oft große Schwierigkeiten macht.

Vielfach hat man Epidemien beobachtet, die auf den Genuß einer mit Scharlachvirus infizierten Milch zurückgeführt werden konnten. Man hat die Ansicht ausgesprochen, daß in diesen Fällen die Quelle des Virus zu suchen sei in einer Scharlacherkrankung der Kühe, eine Ansicht, die indessen durch experimentelle Untersuchungen nicht hat gestützt werden können.

IV. Das Gelbfieber.

Das Gelbfieber (yellow fever, fièvre jaune, fiebbre amarilla, vomito negro) ist eine Infektionskrankheit, die den tropischen und subtropischen Gebieten Amerikas und auch Afrikas eigentümlich ist. Es ist klinisch durch einen typischen Fieberverlauf, intensive Gelbsucht, Eiweiß im Urin und im weiteren Verlauf durch Blutungen aus den Organen des Verdauungstraktus, Zunge, Magen und Darm charakterisiert. Es ist bekannt seit der Entdeckung Amerikas, da die Besatzung der zweiten Karawelle von Kolumbus davon ergriffen worden ist.

Hirsch hat die Geschichte der meist in schweren Epidemien auftretenden Krankheit eingehend dargelegt. Genaueres ist zuerst von dem Pater du Tertre im Jahre 1635 über ihr Auftreten auf den Antillen berichtet worden, die von manchen Forschern als die eigentliche Heimat des Gelbfiebers angesehen werden. Die Krankheit herrscht endemisch auf den Inseln des westindischen Archipels, namentlich auf Kuba, ferner an einigen Punkten der mexikanischen Golfküste, ganz besonders in Brasilien, in Santos und Rio de Janeiro, in Afrika in Sierra Leone an der Küste von Guinea, wohin sie in der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts von den Westindischen Inseln aus eingeschleppt worden ist. Eine weitere Verschleppung der Krankheit ist erfolgt nach zahlreichen Hafenstädten Nordamerikas, nach verschiedenen Punkten des afrikanischen Kontinents, nach der Goldküste, nach der Elfenbeinküste, ferner nach der Pyrenäischen Halbinsel und nach Majorka. In Italien ist es nur einmal in Ivorno, in Frankreich zweimal in der Bretagne, in England einmal in Swansea zu kleinen durch Schiffe eingeschleppten Epidemien gekommen. Der Verbreitungsbezirk der Krankheit ist mithin ein merkwürdig beschränkter.

Die früher rätselhafte Ursache dieser Beschränkung ist jetzt mit Sicherheit ermittelt. Die Ätiologie der Krankheit war lange Zeit dunkel. Zahlreiche Forscher haben sich bemüht mit Hilfe der bakteriologischen Untersuchungsmethoden in dem Blute, bzw. in den charakteristisch veränderten Geweben der an Gelbfieber Erkrankten und Gestorbenen einen spezifischen Krankheitserreger zu finden. Von den in einer größeren Zahl von Fällen aus den Organen von Gelbfieber-

kranken gezüchteten Mikroorganismen hat eine Zeitlang die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt ein von Sternberg als Bazillus X bezeichnetes, zur Familie der Kolibakterien gehöriges Stäbchen und weiterhin ein von Sanarelli Bacillus icteroides benanntes, lebhaft bewegliches, zur gleichen Familie gehöriges Stäbchen, das auf Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen übertragen, nach wenigen Tagen die Tiere unter septikämischen Erscheinungen tötete und namentlich bei Hunden ein dem menschlichen Gelbfieber ähnelndes, schweres Krankheitsbild erzeugte. Da dieser Bazillus in einem erheblichen Prozentsatz der Fälle von dem Blut Gelbfieberkranker agglutiniert wurde, so wurde er eine Zeitlang von vielen Seiten als der Erreger der Krankheit angesprochen. Indessen mußten doch noch erhebliche Bedenken dagegen erhoben werden, insofern, als der Bazillus keineswegs in allen Fällen nachzuweisen war, und da zudem die Tiere, die für den Bazillus sich hochempfindlich zeigten, durch Blut und Organmaterial von Gelbfieberkranken selbst nicht in gleicher Weise krank gemacht werden konnten. Daß in der Tat der Bazillus der Erreger der Krankheit nicht ist, ist durch die Forschungen der von Reed, Carol und Agramonte gebildeten amerikanischen Kommission endgültig erwiesen worden. Die Forscher stellten fest, daß das Virus der Krankheit im Blute der Kranken vorhanden ist, und daß durch Einspritzung von kleinen Mengen, von 0,5—2 ccm solchen Blutes bei empfänglichen Personen die Krankheit erzeugt werden kann. Sie stellten weiter fest, daß die Übertragung des Blutes gelingt, auch nachdem das Blut bzw. das Blutserum durch ein Berkefeldfilter hindurchgegangen ist, daß mithin das spezifische Agens sich ebenso verhält wie das Virus der Maul- und Klauenseuche nach den Untersuchungen von Loeffler und Frosch, daß es mithin so klein ist, daß es durch die mikroskopische Untersuchung nicht nachgewiesen werden kann. Durch 10 Minuten langes Erwärmen auf 53° wurde das Virus unschädlich gemacht, wie sie ebenfalls durch Versuche an Menschen ermittelten.

Carlos Finley hatte im Jahre 1881 die Ansicht ausgesprochen, daß die Krankheit durch Moskitos während der Nachtzeit verbreitet würde. Diese Annahme wurde von Reed, Carol und Agramonte experimentell als richtig erwiesen. Sie ermittelten, daß durch die Stiche bestimmter Moskitos, der Stegomyia fasciata (Fig. 7 11), die Blut von Gelbfieberkranken gesaugt haben, die Krankheit auf empfängliche Personen übertragen wird. Auch im Körper der Moskitos war der Erreger mit Hilfe des Mikroskopes nicht nachweisbar. Diese von den amerikanischen Forschern festgestellten grundlegenden Tatsachen sind von zahlreichen Forschern: von Guiteras in Havanna, von Ribas und Lutz in São Paolo, von Parker, Beyer und Pothier in Vera Cruz, von Marchoux, Salimbeni und Simond in Rio de Janeiro, ferner von Barreto, de Baros und Rodriguez in Brasilien und endlich von Otto und Neumann bestätigt und noch erweitert worden, so daß jetzt vollkommene Klarheit über die Entstehung, Verbreitungsweise und erfolgreiche Bekämpfung der Krankheit gewonnen worden ist.

Das Ergebnis dieser zahlreichen Forschungen ist kurz zusammengefaßt folgendes:

Das Gelbfiebervirus ist ein zu den Filterpassierern gehöriger kleinster Organismus, der sich ausschließlich im Blute der Menschen

nd in den Weibchen der Stegomyia fasciata (Fig. 7), oder nach der eueren Bezeichnung Stegomyia calopus, vermehrt. Der Mensch wird usschließlich durch die Stiche der Stegomyia von der Haut aus, die tegomyia ausschließlich durch Saugen des Blutes eines erkrankten lenschen infiziert. Die Inkubation bei dem Menschen beträgt 4—6 Tage, ı seltenen Fällen bis zu 13 Tagen. Nur während der ersten 3 Tage der rkrankung enthält das Blut des Kranken das Virus. Die Stegomyia, ie während dieser Zeit Blut gesaugt hat, um ihre Eier auszubilden, t imstande, einen Menschen zu infizieren erst 12 Tage später. Es muß aher eine Entwicklung im Körper der Stegomyia stattfinden, vieleicht ähnlich der der Malariaparasiten im Körper der Anopheles. icht jeder Stich einer infizierten Stegomyia erzeugt die Krankheit. s scheint, daß besondere Temperaturbedingungen dazu erforderlich ind. Das Virus kann auch uf die Eier (Fig. 10) und ie daraus hervorgehenden loskitos übertragen werlen. Indessen liefern nur Eier, die mehr als 12 Tage ach der ersten Aufnahme irulenten Blutes abgesetzt sind, infektionstüchtige loskitos. Diese hereditär nfizierten Moskitos inizieren aber erst 14 Tage achdem sie sich zur Imago ntwickelt haben. Das Stegomyiaweibchen ist mstande siebenmal hintereinander Eier abzusetzen. n den Zwischenräumen wischen den einzelnen Eierablagen saugt sie wielerholt Blut vom Menchen. Ihre mittlere Leensdauer beträgt 20—30 Tage. Sie ist also imstande 2 Tage, nachdem sie von inem Kranken Blut gesaugt hat, die Infektion auf eine große Zahl von Individuen zu ibertragen. Nur allein durch die Blutaufnahme beim Saugen wird lie Stegomyia infiziert. Ernährt man sie mit schwarzem Erbrochenen der mit den bluthaltigen Stuhlentleerungen oder mit Blut, das aus Blutungen stammt oder mit Schweiß von Kranken, so wird sie nicht ngesteckt. Eine direkte Übertragung des Virus von infizierten Stegomyien auf gesunde Larven oder andere Stegomyien findet icht statt.

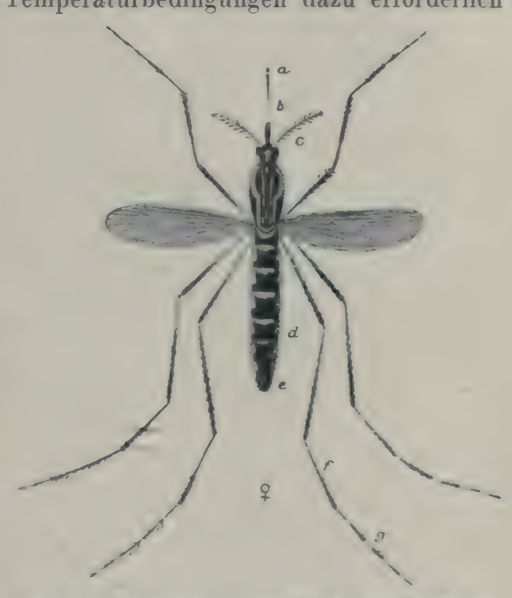


Fig. 7. Ausgewachsene Mücke. Weibchen, etwa 8fache Vergrößerung. *a* Stechrüssel; *b* Palpen; *c* Antennen; *d* Femur; *e* Tibia; *f* Metatarsus; *g* Tarsi. (Nach M. Otto aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

Der Erreger des Gelbfiebers ist sehr empfindlich. Er wird erstört durch eine Erwärmung auf 55° in 5 Minuten, auf 53° in 10 Miuten. Im Serum, das bei 24—30° unter Luftzutritt aufbewahrt wird, eht er nach 48 Stunden zugrunde. Im defibrinierten Blute, unter Vaselinöl aufbewahrt, bleibt er sicher 5 Tage lebend, nach 8 Tagen hat

er seine Wirksamkeit verloren. Durch ein einfaches Aufbringen auf die durch Kratzen des Epithels beraubte Haut kann die Infektion nicht herbeigeführt werden. Im nicht verdünnten Serum geht er durch die Kerze Chamberland F, aber nicht durch die Kerze B hindurch. Verdünnt man aber das Serum mit dem gleichen Volumen Wasser, so kann er selbst das Filter B passieren.

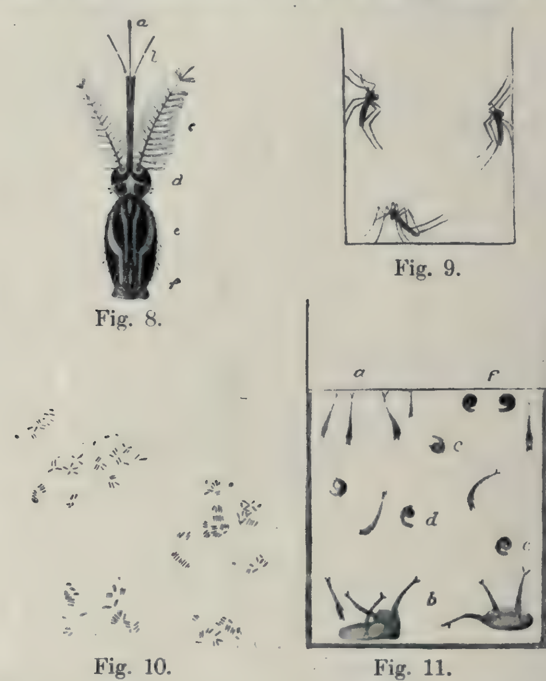


Fig. 8. Fig. 9. Fig. 10. Fig. 11.

Fig. 8. **Kopf und Brust einer Mücke.** Männchen, etwa 12fache Vergrößerung. *a* Stechrüssel; *b* Palpen; *c* Antennen; *d* Kopf; *e* Brust mit Lyra. (Nach M. Otto aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

Fig. 9. **Sitzende Mücken.** Weibchen, natürliche Größe. (Nach M. Otto aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

Fig. 10. **Eier.** Zahlreiche Eier, ein Gelege bildend. Natürliche Größe. (Nach M. Otto aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

Fig. 11. **Larven und Puppen.** Natürliche Größe. *a* Larven an der Oberfläche; *b* Larven, Mais fressend; *c* Puppe, eben verpuppt, ganz hell; *d*, *e* Puppe, etwa 3 Tage alt, bräunlich; *f* Puppe, kurz vor dem Auskriechen, dunkel bis schwarz. (Nach M. Otto aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

Keine Rasse und kein Alter ist unempfänglich für den Erreger. Beim Kinde ist der Verlauf der Krankheit gewöhnlich ein gutartiger, so daß sie fast immer unbemerkt vorüber geht. Bei den Erwachsenen dagegen sind die Abortivfälle selten.

Überstehen der Krankheit hinterläßt eine ausgesprochene, individuell aber verschieden starke Immunität. Die Eingeborenen an den Orten, an denen die Krankheit endemisch herrscht, sind in der Regel immun, weil sie als Kinder die Krankheit durchgemacht haben. Künstliche Immunität läßt sich erzeugen durch Einspritzungen von Serum von Kranken, das 5 Minuten auf 55° erwärmt worden ist, oder auch durch defibriniertes Blut, das 8 Tage unter Vaselinöl aufbewahrt worden ist. Das Serum der Kranken besitzt bereits am 8. Tage der Erkrankung schützende Eigenschaften. Das Serum der Rekonvaleszenten schützt nicht nur, sondern scheint sogar heilende Kraft zu besitzen. Die durch Überstehen der Krankheit erworbene Immunität verschwindet nach einer bei den verschiedenen Individuen verschieden langen Zeit, so daß Rezidive eintreten können. Diese Rezidive zeigen in der Regel aber einen gutartigen Verlauf.

Die Prophylaxe der Krankheit ergibt sich aus der Erkenntnis

les Mechanismus ihrer Übertragung. Das Gelbfieber kann sich epidemisch entwickeln nur da, wo die Stegomyia fasciata vorhanden st. Die Stegomyia fasciata ist die einzige Mückenart, durch die eine Übertragung stattfinden kann. Da die Entwicklung der Stegomyia nur bei Temperaturen von über 35° vor sich geht, so ist es verständlich, daß sich die Verbreitung der Krankheit auf tropische und subtropische Gegenden beschränkt. Gleichwohl kann die Krankheit an Orten, an denen die Stegomyia nicht vorkommt, eingeschleppt werden durch Kranke und gleichzeitigen Import von Stegomyien. Die Möglichkeit dazu ist namentlich gegeben durch den Schiffsverkehr, da die Stegomyia sich, wie die Erfahrung lehrt, auf den Schiffen sehr gut hält, so daß sie sogar nach weit entfernten Orten verschleppt werden kann. Wenn es sich darum handelt, die Krankheit an einem Orte, in dem sie endemisch ist, zu unterdrücken, so bedarf es zweier Maßnahmen: erstlich müssen die Stegomyien vernichtet werden, und zweitens müssen die Bewohner durch geeignete Maßnahmen vor den Stichen der Moskitos, während der Nachtzeit besonders, geschützt werden. Alle Erkrankungs- und krankheitsverdächtigen Fälle müssen in mückensicheren Behausungen streng isoliert werden, nicht etwa wegen der Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch, die ja nicht besteht, sondern um sie vor den Stichen der Stegomyia zu bewahren. An Orten, die von Gelbfieber frei sind, müssen die ankommenden Fremden ärztlich überwacht werden bis zum 13. Tage nach ihrer Abfahrt aus dem Gelbfieberherde. Bei der geringsten Erkrankung müssen sie in einen gegen die Stegomyia gesicherten Raum gebracht werden. Schiffe, die aus einem Gelbfieberhafen kommen, müssen auf das sorgfältigste auf die Anwesenheit von Stegomyien an Bord untersucht werden. Wenn sie keine Stegomyien beherbergen, können die Passagiere ausgeschifft und die Waren ausgeladen werden. Wenn sie aber Stegomyien haben, müssen sie auf der Reede bleiben bis eine sorgfältige Desinfektion sämtlicher Schiffsräumlichkeiten durch gasförmige Desinfizienzien, z. B. schweflige Säure, erfolgt ist. Personal und Passagiere können vor dieser Operation ausgeschifft werden. Sind auf einem Schiffe während der Überfahrt verdächtige Fälle vorgekommen, so muß wiederum eine sorgfältige Untersuchung auf Stegomyien stattfinden. Wird das Schiff frei davon gefunden, so können die Waren ausgeladen werden, die Passagiere dürfen nur ausgeschifft werden, wenn sie vollkommen gesund sind und unter der Bedingung, daß sie sich einer 13tägigen ärztlichen Überwachung unterwerfen.

Die sorgfältige Durchführung der Maßnahmen, Vernichtung der Stegomyien in den endemischen Gebieten und Isolierung der Erkrankten vor den Stichen der Stegomyia, hat zu glänzenden Ergebnissen in der Praxis geführt. So sind die Hauptherde des Gelbfiebers, Havanna und Brasilien, von der Krankheit nahezu befreit. Die Durchführung des Baues des Panamakanals ist durch die Bekämpfung der Stegomya geradezu erst ermöglicht worden. Man kann sagen, daß durch die Erkenntnis der Verbreitungsweise der Krankheit diese ihre Schrecken nahezu verloren hat.

Die Maßnahmen zur Verhütung der Einschleppung des Gelbfiebers in das Deutsche Reich sind durch das Reichsgesetz, betreffend die Bekämpfung der gemeingefährlichen Krankheiten vom Jahre 1900, geregelt.

Das Denguefieber.

Das Denguefieber ist eine Krankheit, die ebenso wie das Gelb-
fieber vorzugsweise in den tropischen und subtropischen Klimaten
vorkommt. Sein Verbreitungsbezirk ist aber ein viel ausgedehnterer
als der des Gelbfiebers. Die Krankheit tritt in großen Epidemien auf
und zeichnet sich aus durch ihre häufig außerordentlich schnelle Aus-
breitung. Ihr Verlauf ist meist gutartig, wenn auch langwierig. Die
Inkubationszeit ist eine sehr kurze, sie beträgt gewöhnlich nur
1—2 Tage und währt nie länger als 4—5 Tage. Die Erkrankung be-
ginnt meist plötzlich ohne besondere Prodromalerscheinungen mit
heftigen Schmerzen in einer Extremität, mit Fieber und leichten Frost-
schauern. Zugleich zeigt sich eine eigentümliche, häufig fleckenartige
Rötung der Haut, zumal im Gesicht, und der Bindehäute, sowie Mandel-
entzündung. Meist bestehen heftige Kopfschmerzen, die sich auf die
Augen lokalisieren. Besonders charakteristisch aber sind heftige
Schmerzen in den verschiedensten Gelenken, vor allem in den Knie-
gelenken, die Veranlassung geben zu einem eigenartigen gezierten
Gange, weshalb man die Krankheit auch „Dandyfieber" genannt hat
und außerordentlich heftige Schmerzen in den Knochen. Die Kranken
haben das Gefühl als ob ihre Knochen zerbrochen würden, deshalb
hat man die Krankheit auch „break-bone-fever" genannt. Die Tempe-
ratur erhebt sich bis auf etwa 40°, selten höher, und dauert etwa 3 Tage
remittierend an. Dann fällt sie unter Ausbruch eines heftigen Schweißes
rasch ab. Der Schweiß hat einen sauern eigenartigen Geruch. Man hat
ihn verglichen mit dem Geruch von faulem Stroh oder dem Geruch der
Raute. Nach dem Abfall der Temperatur kommt es unter leichter
Fieberbewegung zum Ausbruch eines bald Masern-, bald Scharlach-
ähnlichen, bald mit Urtikaria, bald mit Bläschen einhergehenden Aus-
schlages, der hauptsächlich im Gesicht, an den Armen und auf der
Brust sich zeigt. Meist werden die Kranken von einem fast unerträg-
lichen Jucken der Haut gepeinigt.

Die Dauer der Krankheit beträgt durchschnittlich 6—7 Tage.
Die Rekonvaleszenz erfolgt sehr langsam. Der Ausgang des Fiebers
ist aber gleichwohl in der Regel ein gutartiger. Todesfälle kommen
selbst in den schwersten Epidemien sehr selten vor, und dann nur bei
Kindern, Greisen oder sonst schon dekrepiden Individuen. Eine
Schwellung der Milz wird nicht beobachtet, wodurch sich die Krank-
heit von dem Malariafieber unterscheidet.

Schon lange hat man erkannt, daß das Krankheitsagens
durch den Verkehr verschleppt werden kann. Ganz besonders
hat man die Verbreitung durch den Schiffsverkehr beobachtet.

Die Frage ob die Krankheit ansteckend ist von Mensch
zu Mensch, wurde von verschiedenen Beobachtern verschieden beant-
wortet. Die Bestrebungen, den Erreger der Krankheit aufzufinden,
waren erfolglos. Im Jahre 1902 beschrieb Graham einen in den Blut-
körperchen vorkommenden, der Babesia bigemina vergleichbaren Para-
siten, den er als Amoeba denguii bezeichnete. Auch Eberle und
Ardati haben intrakorpuskuläre und freie Parasiten im Blute be-
schrieben. Andere Untersucher, wie besonders Dreyer haben indessen
diese Befunde nicht zu bestätigen vermocht. Im Jahre 1907 stellten
Ashburn und Craig bei einer auf den Philippinen ausgebrochenen

Epidemie eine große Zahl von Versuchen mit Menschen an, durch die die Ätiologie der Krankheit aufgeklärt worden ist. Durch die mikroskopische Untersuchung vermochten sie bisher weder ein Bakterium noch ein Protozoon aufzufinden. Weder an den roten noch an den weißen Blutkörperchen konnten sie charakteristische, morphologische Veränderungen feststellen. Sie fanden nur eine charakteristische Leukopenie, bedingt durch eine Verminderung der polymorphnukleären Leukozyten bei deutlicher Vermehrung der kleinen Lymphozyten.

Die intravenöse Einspritzung unfiltrierten Blutes von Denguefieberkranken rief bei gesunden Menschen einen typischen Anfall der Krankheit hervor. Von 11 geimpften erkrankten 7. Ebenso vermochten die Forscher mit Dengueblut, das durch Porzellankerzen, die den Micrococcus melitensis zurückhielten, filtriert war, die Krankheit zu erzeugen.

Es handelt sich mithin bei dem Denguefieber um ein filtrierbares, ultramikroskopisches Virus. Weiterhin bestätigten sie die von Graham experimentell festgestellte Tatsache, daß die Krankheit durch die Stiche einer Moskitoart, des Culex fatigans, nachdem er an kranken Individuen gesaugt, übertragen werden kann. Sie sprachen auch daraufhin die Ansicht aus, daß dies wahrscheinlich der gewöhnliche Weg der Übertragung sei. Ob noch eine andere Moskitoart wie z. B. die Stegomyia fasciata dabei eine Rolle spielt, wie Legendre meint, ist noch fraglich. Ebenso ist die Frage noch nicht entschieden, ob eine weitere Entwicklung der Parasiten in der Mücke stattfindet. Graham hatte mit der Speicheldrüse eines 27 Tage vorher infizierten Moskito einen positiven Impferfolg, Ashburn und Craig hatten nur Erfolg mit einem Moskito, der sich 2 Tage vorher infiziert hatte.

Die Inkubationszeit beim experimentellen Denguefieber betrug im Durchschnitt 3 Tage und 14 Stunden.

Weitergehende Untersuchungen über die Ätiologie des Denguefiebers sind nicht angestellt worden. Die bisherigen Untersuchungen haben jedoch genügende Handhaben geboten, um praktische Maßnahmen in die Wege zu leiten. So berichtet Roß, daß PortSaid, wie zahlreiche andere ägyptische Städte, bis 1905 alljährlich vom Denguefieber heimgesucht sei. Seit Mai 1906 sei dort die Stechmückenbekämpfung energisch in Angriff genommen, und seit Juli 1906 sei in Port Said kein Fall von Denguefieber mehr zu verzeichnen gewesen, während andere Städte in den Sommermonaten unter starken Epidemien zu leiden gehabt hätten.

Das Papatasifieber.

Sehr viel genauer studiert als das Denguefieber ist eine eigentümliche, nur während der Sommermonate, von Juli bis Ende September, in der Herzegowina, Dalmatien und Istrien, aber auch sonst an den Küsten des mittelländischen Meeres herrschende Fieberkrankheit, die als „Dreitagefieber“ bezeichnet wird oder auch als „Hundekrankheit“, nicht etwas deshalb, weil sie Hunde befällt, sondern weil sie die Menschen auf den Hund bringt, vielleicht auch weil sie in den Hundstagen herrscht.

Nach einer durchschnittlich 5 Tage dauernden Inkubation setzt ein rasch ansteigendes Fieber ein, das von heftigen Schmerzen in manchen Muskelgruppen und im Verlaufe einzelner Nervenstämme, sehr viel-

fach auch von gastrointestinalen Störungen begleitet ist. Das Fieber dauert nur 3 Tage, aber es folgt, wie beim Denguefieber, eine lange sich hinziehende Rekonvaleszenz.

Die Krankheit wurde im Jahre 1886 zuerst von Pick genauer beschrieben. Taussig machte die Beobachtung, daß die Infektion an die Anwesenheit einer Fliegenart, des Phlebotomus papatasii, gebunden sei. Doerr gelang es, die Ätiologie der Krankheit aufzuklären. Durch die mikroskopische Untersuchung wurde ermittelt, daß irgendwelche Mikroorganismen in dem Blute der Kranken nicht nachweisbar sind, und daß in der Regel eine mitunter hochgradige Leukopenie, meist schon am 1. Krankheitstage, vorhanden ist, die besonders die polynukleären, neutrophilen und eosinophilen Leukozyten betrifft.



Fig. 12.



Fig. 13.

Fig. 12. Phlebotomus papatasii Scop., ♂, natürl. Größe ca. 2 mm.

Fig. 13. Phlebotomus papatasii Scop., ♀, natürl. Größe ca. 2 mm. (Nach Doerr aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

Durch Einspritzung des Blutes frisch erkrankter Individuen konnte die Krankheit bei gesunden Individuen erzeugt werden. Im Blute der Kranken war mit Sicherheit das Virus nur am 1. Tage nachweisbar. Vom Ende des 2. Tages war das Blut avirulent. Reichelfilter und Berkefeldfilter lassen das Virus passieren. Pukalfilter halten es zurück. Es handelt sich mithin um ein ultravisibles, filtrierbares Virus.

Doerr ließ nun eine größere Zahl der kleinen. nur etwa 1,5—2 mm langen Papatasi an hochfiebernden Kranken Blut saugen. Auch fing er in Krankensälen, in denen Hundskranke lagen, Papatasi ein. Er brachte sie in Käfige, reiste mit diesen in hundskrankenfreie Stationen und ließ sie hier gesunde Soldaten stechen. Er hielt die Mücken im geheizten Zimmer bei 30°. Auch in Wien ließ er acht Personen von denselben stechen. Von diesen erkrankten vier völlig typisch nach der richtigen Inkubation. Von nicht gestochenen Leuten, die mit den Versuchspersonen auch während der Krankheit in ständiger engster Berührung lebten und denselben Schlafraum hatten, erkrankte kein einziger. Die Zeitdauer, nach welcher die Stiche der infizierten Papa-

ta-i die Krankheit hervorrufen, beträgt etwa 8 Tage. Das Serum von Menschen, die die Krankheit überstanden haben, vermag das Virus in vitro zu zerstören. Das Serum von Tieren, die natürlich immun sind, hat keinen Einfluß auf dasselbe. Trypanrot und Saponin beeinflussen es nicht. Galle in doppelter Menge dem infektiösen Serum beigemischt, ebenso wie Atoyxl in großen Dosen üben einen verzögernden Einfluß auf die Entwicklung der Krankheit aus. Das Virus zeigt in seinem Verhalten große Ähnlichkeit mit dem Virus des Gelbfiebers. Beim Gelbfieber treten Blutungen, Diarrhoen und schwarzes Erbrechen auf, aber nicht in den ersten 3 Krankheitstagen, während welcher der Erreger im Blute zirkuliert. Auch beim Pappatacifieber kommt es häufig zu heftigem Nasenbluten und zu Diarrhoen, aber nie vor dem Ende des 2. Krankheitstages, d. h. vor dem Avirulentwerden des Blutes. Es scheinen somit diese Phänomene mit dem Absterben der Keime und dem dadurch bedingten Freiwerden toxischer Stoffe in Konnex zu stehen. Für die Prophylaxe folgt daraus, daß die Kranken vor den Stichen der Phlebotomi nur während der ersten beiden Krankheitstage geschützt werden müssen, um zu verhüten, daß diese sich infizieren.

Die Untersuchungen Doerrs wurden von Birt in Malta und Kreta bei dem sogenannten „simple continued fever“ und von Tedeschi und Napolitani in Parma bei dem italienischen Sommerfieber bestätigt. Die Inkubation nach einer Einspritzung von 1,5—3 ccm Blut betrug bei den Versuchen Birts $3\frac{1}{2}$—$5\frac{1}{2}$ Tage, nach einem oder mehreren Stichen infizierter Phlebotomi 7—10 Tage. Mit Exemplaren, die er nach London gesandt, konnte ebenfalls eine typische Infektion mit 5tägiger Inkubation beobachtet werden. Er bestätigte weiterhin die Tatsache, daß das Virus ultravisibel ist und durch Chamberland-Pasteurfilter hindurchgeht. Die italienischen Forscher ermittelten noch, daß das Virus in dem Phlebotomus längere Zeit, 10 Tage, seine Wirksamkeit behält, und daß zur Hervorrufung der Krankheit zahlreiche Stiche erforderlich sind.

Von besonderem Interesse ist es, daß beim Papatasifieber eine wohl ausgeprägte, erworbene Immunität besteht.

Da die Krankheit mit dem Einsetzen der kälteren Jahreszeit stets erlischt, um mit Beginn des nächsten Sommers wiederzukehren, da alle Papatasi aber während der kalten Jahreszeit zugrunde gehen, so ist eine Überwinterung im geflügelten Insekt ausgeschlossen. Da ferner Rezidive beim Papatasifieber nur im engen Anschluß an die primäre Erkrankung vorkommen, im Winter und Frühjahr niemals beobachtet werden, so bleibt, um die Verbindung zwischen den alljährlichen Sommerepidemien herzustellen, nur die Annahme übrig, daß die Keime von infizierten Papatasiweibchen auf die Gelege übertragen werden, und daß aus diesen infektionstüchtige Papatasi hervorgehen. Ein Versuch mit den eben erschienenen Papatasi, die an endemischen Krankheitsherden gefangen waren, Personen an einem gesunden Orte zu infizieren, gab in keinem Falle ein positives Ergebnis.

Als Hauptbrutplätze wurden von Newstead in Malta Wasseransammlungen in Felsenspalten nachgewiesen. Die Puppen wurden von Marett in den Rissen sonnendurchstrahlter Mauern gefunden. Überaus interessant sind die Beobachtungen von Howlett in Pusal (Indien) und von Roubaud in Bingerville (Westafrika), daß der Phlebotomus minutus von Eidechsen Blut saugt, ohne von diesen im Sauggeschäft

gestört zu werden. Howlett hält den Gecko für den natürlichen Wirt des Phlebotomus. Nur im Sommer sticht er den Menschen. Das Verbreitungsgebiet des Phlebotomus liegt innerhalb des der Geckos, ja scheint in gewisser Ausdehnung mit ihm zusammenzufallen. Durch Moskitonetze gehen die feinen Insekten hindurch. Als wirksam haben sich bisher für die Bekämpfung erwiesen: Bestäubung mit 1%iger Formalinlösung, Luftbewegung, helles Tageslicht. Von Newstead wurden vier Arten von Phlebotomus unterschieden: der Phlebotomus papatasii, perniciosus, minutus und nigerrimus.

Abgesehen von der Herzegowina und Dalmatien ist das Papatasifieber in zahlreichen Gegenden Italiens festgestellt worden. Vermutlich sind eine ganze Reihe von Fiebern, die mit anderen Namen bezeichnet sind, aber unter ähnlichen Erscheinungen verlaufen, als identisch mit dem Papatasifieber anzusehen. Ähnliche Fiebertypen, so namentlich ein in Ostasien häufig beobachtetes 7 Tage-Fieber und ein 6 Tage-Fieber werden vermutlich ebenfalls durch ultravisibele Erreger hervorgerufen und durch Moskitos übertragen. Eine scharfe Umgrenzung und Differentialdiagnose der verschiedenen Fieberarten ist vor der Hand vielfach nicht möglich, weil eben die Erreger ultravisibel sind und bisher nicht von einander experimentell, es sei denn am Menschen, unterschieden werden können. Da alle diese Fieber meist sehr gutartig, d. h. ohne Todesfälle herbeizuführen, verlaufen, so ist naturgemäß dem Studium derselben nicht das gleiche Interesse bisher entgegengebracht worden wie dem möderischen Gelbfieber.

Die aus dem experimentellen Studium des Gelbfiebers gewonnenen Ergebnisse bilden gewissermaßen das Paradigma, nach dem die Bekämpfung aller dieser anderen Fiebertypen durchzuführen sein dürfte.

V. Die spinale Kinderlähmung.

Die spinale Kinderlähmung ist eine übertragbare Krankheit, die vorzugsweise Kinder zwischen dem 1. und 4. Lebensjahre, seltener auch ältere Kinder und Erwachsene befällt.

Die Krankheit setzt meist plötzlich ein mit Magen-Darmerscheinungen, starken Durchfällen oder auch Obstipation, seltener mit Erbrechen und hohem Fieber, und auffallend starkem Schweißausbruch. Nach Ablauf dieses Anfangsstadiums treten mehr oder weniger ausgebreitete Lähmungen ein. Bisweilen ist die Lähmung auf ein Bein, auf einen Arm beschränkt, häufig sind beide Beine gelähmt, eine Gesichtshälfte, beide Beine und ein Arm, auch Lähmungen der Augenmuskeln, der Blase und der Atmungsmuskulatur kommen vor. Die Lähmung bleibt niemals in der ursprünglichen Ausdehnung bestehen; sie bildet sich zurück bis auf ein Glied, daß nun weiterhin dauernd gelähmt bleibt. Diese Lähmungen sind die furchtbarsten Folgen der Krankheit. Die Mortalität ist in den verschiedenen Epidemien verschieden, sie beträgt durchschnittlich etwa 10%.

Die Krankheit ist zuerst von dem Stuttgarter Arzte Jakob von Heine im Jahre 1840 beschrieben und als eine Erkrankung der Vorderhörner des Rückenmarkes gedeutet worden. Vielfach hat sie eine epidemische Ausbreitung gewonnen, so in Schweden in der Nähe von Stockholm im Jahre 1887, und wurde hier von Medin des näheren beschrieben. Nach ihren ersten Beschreibern ist die Krankheit mit dem Namen Heine-

Medinsche Krankheit belegt worden. Ausgedehnte Epidemien sind in den Jahren 1903—1905 in Norwegen, 1907 in Neu-York, 1908 in Wien und Graz, 1909 in Deutschland, besonders in Westfalen und auch in Schlesien und Pommern beobachtet worden.

Pathologisch-anatomische Untersuchungen haben ergeben, daß es sich um entzündliche Veränderungen, kleinzellige Infiltrationen, die durch das Nervensystem herdweise verbreitet sind, handelt. Krause und Bonhoff haben in den Gliazellen Einschlüsse gefunden, die ihnen wahrscheinlich spezifischer Natur zu sein schienen. Trotz des epidemischen Auftretens der Krankheit schien eine direkte Übertragung von Mensch zu Mensch nicht stattzufinden, wenngleich Erkrankungen mehrerer Kinder in derselben Familie beobachtet wurden. In ein neues Stadium trat die Erforschung der Krankheit erst nachdem Landsteiner und Popper gezeigt hatten, daß Affen nach der Einspritzung des Virus typisch erkranken. Krause und Meinicke und Lentz vermochten es durch Serien von Kaninchen fortzuzüchten. Die Übertragbarkeit auf Affen wurde alsbald von zahlreichen Forschern in den verschiedensten Ländern: Flexner und Lewis in New York, von Wiesner in Wien, Römer in Marburg bestätigt. Durch die Versuche an Affen ist die Natur des Erregers der Krankheit und seine Verbreitungsweise ermittelt worden. Die Übertragung auf Affen gelingt mit Sicherheit bei der Einspritzung des virushaltigen Materiales in das Gehirn, in das Rückenmark, in die Bauchhöhle, in die Blutbahn und in die Nervenscheiden. Besondere Prodromalerscheinungen werden bei den Affen nicht beobachtet. Das erste Zeichen der Erkrankung ist eine erhöhte Erregbarkeit der Tiere. Sie erkranken nach einer Inkubation von verschieden langer Dauer, je nach der Menge und Art des eingespritzten Virus, häufig schon nach 5—6, im Durchschnitt nach etwa 9, bisweilen aber auch erst nach 20 oder mehr Tagen an den gleichen typischen Lähmungserscheinungen, wie sie die erkrankten Menschen darbieten. Andere Tiere, mit Ausnahme der Kaninchen, haben sich als vollkommen unempfindlich erwiesen. Die katarrhinen Affen sind gleichmäßiger empfänglich als die platyrhinen Spezies.

Lentz und fast gleichzeitig Landsteiner und Levaditi sowie Flexner und Lewis haben festgestellt, daß das Virus durch Filterkerzen hindurchgeht, d. h., daß man mit den Filtraten vom Rückenmark von Kindern, die der Krankheit erlegen, oder von Affen, die künstlich infiziert waren, die Krankheit ebenso erzeugen kann wie mit dem nicht filtrierten Material. Zahlreiche Versuche sind angestellt worden um das Virus der Krankheit künstlich zu kultivieren.

In letzter Zeit haben diesbezügliche Versuche von Flexner und Noguchi allem Anscheine nach zu positiven Ergebnissen geführt. Flexner und Lewis hatten gefunden, daß Berkefeldfiltrate von dem Nervensystem infizierter Affen, mit Aszites gemischt und bei Bruttemperatur gehalten, trübe wurden; aber sie hatten nicht feststellen können, daß die Trübung durch die Vermehrung eines lebenden Organismus bedingt war. Nur die erste Mischung erwies sich infektionstüchtig für Affen, weitere Übertragungen aber nicht. Nachdem es Noguchi gelungen war, die Syphilisspirochäte zu kultivieren, wurde nach den gleichen Methoden die Kultivierung des Poliomyelitisvirus versucht.

Als Ausgangsmaterial dienten Hirn und Rückenmark von Menschen und von künstlich infizierten Affen, die der Krankheit erlegen waren. Ein Teil der Gewebe war mehrere Monate in 50% Glyzerin konserviert und frei von bakteriellen Verunreinigungen, ebenso wie die frischen Gewebe. Die Kulturen wurden ausgeführt sowohl mit Berkefeldfiltraten wie auch mit Geweben in Substanz. Die Kulturmedien bestanden einesteils aus steriler unfiltrierter Aszitesflüssigkeit oder Gehirnextrakt, die mit Stückchen steriler Kaninchenniere versetzt und mit Paraffinöl überschichtet waren, und zweitens aus denselben Substanzen, die aber im Verhältnis von 1 : 2 mit 2%igem Nähragar versetzt waren. Das erste Medium lieferte ein schwaches Wachstum, das mit dem bloßen Auge nicht sichtbar war; das zweite, das sich für die Einleitung des Wachstums als unbrauchbar erwies, lieferte aber nach mehreren Tagen sichtbare winzige Kolonien, die die Röhrchen trübten. Die Kulturen wurden anaerob ausgeführt. Die Kolonien reichten nicht bis an die Oberfläche des festen Mediums. Sie waren zusammengesetzt aus kugeligen oder kugelartigen Körpern, durchschnittlich von 0,15—0,3 μ Durchmesser. Sie lagen einzeln, zu zweien, in kurzen Ketten oder in Massen angeordnet. Oft erschienen sie eingebettet in einem Material von anderem Brechungsindex. In älteren Kulturen wurden gewisse bizarre Formen beobachtet. Die Körperchen färbten sich nach Giemsa, je nachdem schnell oder langsam gefärbt wurde, blau, in der Regel violett, seltener rötlich. Auch nach Gram waren die Körperchen färbbar, besonders wenn das Kultursubstrat Pepton enthielt. Körperchen von gleichem Aussehen konnten von Noguchi in direkten Ausstrichen und auch in Schnitten von Nervengewebe mit Giemsalösung nach einer besonderen Methode nachgewiesen werden. Die frischen Deckglaspräparate werden, nachdem sie lufttrocken geworden sind, mit der Schicht nach unten in eine Mischung von Grüblers Giemsa-Lösung 1 Teil und Mercks Methylalkohol-Reagens 2 Teile gebracht und 2 Minuten darin belassen. Dann werden 20 Teile einer Lösung von Kaliumhydrat 1:10000 hinzugegeben. In der gut durchgeschüttelten Mischung bleiben die Deckgläser 1 Stunde. Nachdem sie einige Sekunden in destilliertem Wasser gewaschen sind, werden sie mehrere Sekunden in einer Tanninlösung, 2 Tropfen einer 20%igen Lösung auf 40 ccm destillierten Wassers, differenziert, wieder 2 Minuten in destilliertem Wasser gewaschen, getrocknet und in Zedernöl eingelegt.

Von den in Zenkerscher Flüssigkeit oder in Sublimatalkohol gehärteten und in Paraffin eingebetteten Nervengeweben werden feine Serienschnitte gemacht und auf Objektträgern mit Lugolscher Lösung und darauf mit 0,5%iger Lösung von Natrium hyposulfit behandelt. Nach gründlichem Auswaschen in destilliertem Wasser werden die Schnitte je 1 Stunde in 95% Alkohol, absoluten Alkohol, Chloroform, Aceton, Benzol, Äther, absoluten Alkohol, 95% Alkohol und schließlich wieder in destilliertes Wasser gebracht und nunmehr erst in einer Giemsalösung, 3 ccm auf 45 ccm destilliertes Wasser, 24 Stunden gefärbt. Nach kurzem Auswaschen in destilliertem Wasser überführt man die Schnitte schnell durch Aceton, Aceton 70 + Xylol 30, Aceton 50 + Xylol 50, Aceton 30 + Xylol 70, in reines Xylol und bringt sie schließlich in Zedernöl.

Die Verimpfung von Kulturen aus menschlichen Geweben in der dritten Generation und von Affengeweben in der fünften, sechsten, achtzehnten und zwanzigsten Generation riefen bei Affen experimen-

telle Poliomyelitis mit dem charakteristischen mikroskopischen Befunde hervor. Mit dem Nervengewebe dieser Tiere konnten andere Affen mit Erfolg geimpft und aus diesen Reinkulturen wieder gewonnen werden. Die Forscher halten die zufällige Mitübertragung einer für die Infektion genügenden Menge des Originalvirus für ausgeschlossen. Sie glauben daher in den kultivierten kugeligen Körperchen in der Tat das Virus der Poliomyelitis gefunden und künstlich gezüchtet zu haben.

Das Virus der Kinderlähmung besitzt hohe Resistenz gegen Glyzerin. In 50%igem Glyzerin hält es sich mehrere Monate infektionstüchtig. Bei niedrigen Temperaturen von — 2 bis 4° gefroren bleibt es 40 Tage, bei +4° aufbewahrt 50 Tage, im Exsikkator getrocknet 7 Tage lebensfähig. Gering ist seine Widerstandsfähigkeit gegen Erwärmen. Eine ½stündige Erhitzung wirksamer Filtrate auf 45—50° macht diese unfähig, Paralyse bei Affen zu erzeugen.

Das Überstehen der Krankheit hinterläßt Immunität. Nach den Beobachtungen Wickmanns findet sich in der Literatur keine einzige Angabe, daß ein Mensch zweimal von der Krankheit befallen sei. Affen, die an Paralyse erkrankt waren, erwiesen sich, 8 Tage bis 2 Monate nach dem Auftreten der Paralyse in das Gehirn wieder geimpft, als immun. In dem Blute von durchseuchten Affen und Menschen lassen sich Immunkörper nachweisen, die imstande sind, mit dem Virus gemischt, dieses unwirksam zu machen. Die Immunsubstanzen sind beim Menschen 2 Jahre und länger, beim Affen für einen sehr langen Zeitraum nachzuweisen.

Um den Modus der Übertragung der Erkrankung zu ermitteln, bedurfte es sorgfältiger Studien über die Verbreitung des Virus im Körper der erkrankten Individuen und über die Ausscheidung desselben aus dem Körper. Es wurde zunächst festgestellt bei Affen, daß nach intrazerebraler Einspritzung das Virus in der Zerebrospinalflüssigkeit und zwar 3—4 Tage vor dem Einsetzen der Paralyse, also in der Inkubationsperiode vorhanden ist, dann aber aus derselben verschwindet. Es findet sich nun im Zentralnervensystem und in den Intervertebralganglien; weiterhin ist es nachweisbar in der Nasopharyngealschleimhaut, in den Tonsillen, in den zervikalen Lymphdrüsen, in den Absonderungen der Nasenrachenschleimhaut, dann im Dünndarm und auch im Dickdarm, sowie in den Mesenterialdrüsen und in der Milz. Im Blute ist das Virus nur vorübergehend auf der Höhe der Krankheit vorhanden, in den parenchymatösen Organen fehlt es. Die Verteilung des Virus im Körper des Menschen ist nahezu die gleiche wie beim künstlich infizierten Affen. Das wichtigste ist, daß das Virus aus der Schädelhöhle durch die Lymphbahnen der Siebplatte nach außen dringt und in den Absonderungen der Nase erscheint, durch Verschlucken von Nasenschleim und Speichel in den Darm gelangt und diesen, ohne von den Verdauungssäften geschädigt zu werden, passiert. Durch weitere Versuche ist ermittelt, daß durch Aufbringen des Virus auf die verletzte und auch auf die unverletzte Nasopharyngealschleimhaut die Infektion bewirkt werden kann. Der Nasenrachenraum ist daher als Eingangspforte wie auch als Austrittspforte des Virus anzusehen. Da beim Menschen fast immer die Krankheit mit Magen-Darmerscheinungen beginnt, scheint es nicht ausgeschlossen, daß außer dem Nasenrachenraum auch der Digestionstraktus als Eingangspforte dienen kann.

Da das Virus zeitweilig auch im Blute vorhanden ist, so ist noch an einen anderen Weg für das Hinausgelangen des Virus aus dem Körper zu denken, der ja bei vielen Krankheiten, bei denen das Virus im Blute kreist, erwiesen ist, nämlich durch den Stich blutsaugender Insekten. Howard und Clark stellten mit verschiedenen Arten von Moskitos und mit Körpern kleiner Läuse Versuche an, jedoch ohne Erfolg. Dagegen gelang es ihnen, eine Infektion zu erzeugen durch Wanzen, die mit dem Blute infizierter Affen ernährt waren. Das Virus blieb in diesen Tieren mehrere Tage lebensfähig.

Rosenau, der umfangreiche Versuche mit zahlreichen blutsaugenden Insekten angestellt hat, kam zu dem Ergebnis, daß für die Übertragung vielleicht eine außerordentlich weitverbreitete Fliege, die Stomoxys calcitrans, der sogenannte Wadenstecher, in Betracht kommen könnte. Die Stomoxys ist überall da, wo die epidemische Kinderlähmung vorgekommen ist, gefunden worden, namentlich in Norwegen und Schweden. Es scheint nicht ausgeschlossen, daß durch skandinavische Einwanderer infizierte Stomoxys nach Amerika überführt sind, die in Nordamerika zur Entstehung der Krankheit Anlaß gegeben haben. Rosenau ließ eine große Zahl von Stomoxys an kranken Affen saugen und brachte sie dann mit gesunden Affen zusammen. Einzelne dieser Tiere sind mit Erscheinungen erkrankt, die denen der Poliomyelitis sehr ähnlich waren. Diese Versuche würden daher für die Möglichkeit einer Übertragung durch die Stechfliege sprechen.

Die Bekämpfung der Krankheit. Die wirksame Bekämpfung der Krankheit ist nur möglich, wenn die Verbreitungsweise des Virus genau bekannt ist. Trotz der wichtigen Ermittlungen über die Ausscheidung des Erregers aus dem Körper der Erkrankten und über die gangbaren Eingangspforten in den Körper bietet die Verbreitungsweise der Krankheit noch vieles Rätselhafte. Wenn die erkrankten Individuen allein die Infektionsquelle wären, so wäre es gar nicht verständlich, weshalb über weite Bezirke zerstreut vereinzelte Fälle auftreten können, die anscheinend in gar keinem Zusammenhang untereinander stehen. Wir wissen, daß bei andern Krankheiten sehr leicht verlaufende Fälle, sogenannte Abortivfälle, vorkommen, daß ferner manche Kranke nach der Genesung lange Zeit das Virus in infektionstüchtigem Zustande ausscheiden, und endlich, daß gesunde Personen das Virus in sich beherbergen und vermehren können, ohne selbst irgendwelche Krankheitserscheinungen darzubieten. In der Tat sind auch bei der Poliomyelitis wie bei der Meningitis cerebrospinalis sowohl Abortivfälle wie auch Dauerausscheider und Virusträger beobachtet worden.

Kling, Wernstedt und Pettersson haben das Virus in der Waschflüssigkeit von Nase und Mund bei akuten Fällen, sowie auch bei Abortivfällen nachgewiesen. Flexner und Fraser haben es bei den gesunden Eltern eines erkrankten Mädchens in dem Waschwasser aus dem Nasopharynx durch positive Verimpfung auf Affen nachzuweisen vermocht. Es kann daher keinem Zweifel unterliegen, daß sogenannte passive menschliche Virusträger in der Umgebung der Kranken vorhanden sind, die zur Weiterverbreitung des Virus Anlaß geben können. Als passiver Verbreiter des Virus kann nach Flexner und Clark eventuell noch die Stubenfliege in Betracht kommen. Durch die erfolgreiche Verimpfung von Fliegen, die sie mit dem Rücken-

mark paralytischer Affen infiziert hatten, konnten sie nachweisen, daß die Fliege das Virus im lebens- und infektionstüchtigem Zustande wenigstens 48 Stunden an und in sich beherbergen kann. Die Möglichkeit der Verbreitung des Virus durch die Fliege ist daher nicht von der Hand zu weisen. Daß Tiere irgend welcher Art, wie namentlich Hühner, bei denen Erkrankungen und Sterben in der Umgebung kranker Menschen mehrfach beobachtet sind, das Virus in sich beherbergen und als Infektionsquelle dienen könnten, hat sich bisher nicht feststellen lassen.

Da es feststeht, daß die Krankheit übertragbar ist, und daß der erkrankte Mensch die Quelle für die weitere Infektion darstellt, so muß die Anzeigepflicht für Krankheits- und krankheitsverdächtige Fälle als Grundlage der Bekämpfung angesehen werden. Freilich bereitet die Diagnose bisher noch viele Schwierigkeiten, da sie fast einzig und allein auf die klinischen Erscheinungen der Krankheit basiert werden kann. Die serologischen Methoden, namentlich die Methode der Komplementablenkung, haben bisher versagt. Für den Nachweis des Virus steht allein die Übertragung auf Affen zur Verfügung. Und auch diese ist bei der schwankenden Virulenz des Virus einerseits und bei der individuell verschiedenen Empfänglichkeit der Affen andererseits keineswegs unbedingt zuverlässig. Die kranken und krankheitsverdächtigen Individuen müssen isoliert werden, da sie mit ihrem Nasen- und Rachenschleim und auch mit den Stuhlentleerungen das Virus ausscheiden. Sie müssen auch bewahrt werden vor den Stichen blutsaugender Insekten, da diese als Überträger in Frage kommen können. Eine sorgfältige Desinfektion aller Ausscheidungen der Kranken und der mit diesen in Berührung gekommenen Gegenstände muß vorgeschrieben werden. Die Isolierung der Kranken muß eine gewisse Zeit hindurch durchgeführt werden, wie lange, läßt sich noch nicht mit Bestimmtheit angeben. Aus klinischen Beobachtungen kann man schließen, daß das Virus mehrere Wochen in der Nasenrachenschleimhaut lebendig bleibt. Bei Affen ist ermittelt, daß das Virus auf dieser Schleimhaut sich gewöhnlich nur 1—2 Wochen, bisweilen aber sogar mehrere Monate lebend erhält. Im großen und ganzen würde eine Isolierung von 3—4 Wochen ausreichen. Da gesunde Personen in der unmittelbaren Umgebung der Kranken das Virus aufnehmen und ohne zu erkranken auf ihrer Schleimhaut beherbergen können, so müssen diese Gegenstand besonderer Fürsorge sein. Geschwister von erkrankten Kindern müssen von dem Besuch der Schule ferngehalten werden. Da 1%iges Wasserstoffsuperoxyd das Virus zerstört, so ist eine Behandlung auch der gesunden Personen der Umgebung mit diesem Mittel vorzunehmen.

Versuche an Affen haben die Möglichkeit einer künstlichen Immunisierung ergeben. Kraus fand in einigen Versuchen, daß mittels ein- oder zweimaliger subkutaner Injektion eines mit 0,5% Karbolsäure versetzten Virus (zerriebener Rückenmarksemulsion) ein Schutz gegen eine subdurale Injektion mit konzentriertem Virus möglich ist. Levaditi und Landsteiner fanden, daß eine Schutzimpfung mit Virus, das auf 56° erwärmt war, nicht möglich war. Virus, das nach dem Vorgange von Roemer nur auf 50° erhitzt war, bewirkte eine erhebliche Widerstandsfähigkeit gegen spätere Infektionen. Eine Schutzimpfung mit getrocknetem Mark, entsprechend der Pasteur-

schen Schutzimpfungsmethode gegen Lyssa, gelang. Es wurden zwei Affen täglich mit getrocknetem Mark, und zwar mit 9 bis zu 3 Tage getrocknetem, injiziert. Bei der 10 Tage später erfolgten Infektion blieben beide Affen am Leben, während der Kontrollaffe zugrunde ging. Ob für den Menschen eine derartige aktive Schutzimpfung praktisch brauchbar sein würde, erscheint aber zweifelhaft im Hinblick darauf, daß selbst in schweren Epidemien nur ein relativ kleiner Teil der Kinder erkrankt. Zudem ist über die Höhe und die Dauer des durch die Schutzimpfung erzielten Schutzes bisher noch nichts bekannt.

Man könnte auch an eine passive Immunisierung denken, da das Blut der durchseuchten Individuen Schutzstoffe enthält. Mischungen solchen Serums mit dem Infektionsstoff machen Affen nicht krank. Durch Einspritzung derartiger Mischungen hat sich aber Immunität nicht erzielen lassen. Wohl aber haben Affen durch wiederholte Einspritzungen von Immunserum vor der Infektion und auch 18—20 Stunden nach der nasalen Infektion vor der Erkrankung geschützt werden können. Durch wiederholte Einspritzungen von Virus haben sich bei Pferden, Ziegen, Schafen und Schweinen Antikörper im Serum erzeugen lassen; aber die Menge der Antikörper war meist nur eine geringe. Das Serum normaler Schafe besitzt bereits eine gewisse neutralisierende Kraft für das Virus, die durch Viruseinspritzungen etwas erhöht werden kann. Ein praktisch brauchbares Serum hat sich aber auch von diesen Tieren bisher nicht gewinnen lassen. Vielleicht wird es möglich sein, wenn die künstliche Kultur des Virus, wie es nach den Versuchen von Flexner und Noguchi den Anschein hat, ein gut wirksames Material liefert, nach Einspritzung von starken Dosen desselben von immunisierten Affen oder Schafen ein brauchbares Schutzserum zu erzielen.

Ein wirksames chemisches Mittel zur Behanlung der Erkrankten ist bisher noch nicht gefunden worden.

VI. Die Hundswut.

Die Hundswut ist eine dem Hundegeschlecht eigentümliche Krankheit, die durch den Biß tollwütiger Hunde und Wölfe nicht nur auf die Glieder des Genus canis, sondern auch auf zahlreiche andere Tierspezies, Katzen, Pferde, Rinder, Schweine, Schafe, Ziegen und auch auf den Menschen übertragen wird. Die Empfänglichkeit des Menschen für das Wutvirus ist keine sehr hohe. Noch nicht 10% der von wutkranken Tieren gebissenen Menschen erkranken und sterben an Tollwut. Experimentell lassen sich auch die vorzugsweise in den Laboratorien gebrauchten Tiere: Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäuse infizieren. Auch Vögel sind teilweise empfänglich für das Virus. Es findet sich vorzugsweise in den Zentralorganen, namentlich im verlängerten Mark, dann aber auch in den Speicheldrüsen, selten im Blute. Durch die Speicheldrüsen wird es ausgeschieden und mit dem Speichel in die Bißwunde eingebracht. Die Hundswut ist daher eigentlich eine Wundinfektionskrankheit.

Die Inkubation ist eine verschieden lange. Sie hängt ab eines Teiles von der Virulenz des Virus, andererseits von dem Sitze und der Ausdehnung der Verletzungen. Je näher die Verletzung dem nervösen Zentralorgan und je ausgedehnter die Verletzungen, um so schneller entfaltet das Virus seine tödliche Wirkung. Verletzungen am Gesicht

und auch an den Händen, die von Kleidern nicht geschützt sind, sowie ausgedehnte Zerfleischungen, durch Wölfe namentlich, sind deshalb besonders gefährlich. Das Virus gelangt von der Bißstelle zu den Zentralorganen, indem es entweder in den Nervenscheiden vorwärtsdringt oder aber seinen Weg durch die Lymph- und Blutbahnen nimmt.

Die Inkubation beim Menschen beträgt 1—2 Monate. Es sind aber auch Fälle beobachtet, in denen diese kürzer und erheblich länger gewährt hat. Inkubationen von über 1 Jahr hinaus sind beobachtet. Wenn das Virus direkt in das Gehirn eingeführt wird, ist die Inkubationszeit eine kürzere: sie beträgt dann nur 2—3 Wochen.

In dem Verlauf unterscheidet man zwei Formen: die rasende Wut und die stille Wut. Beim Menschen treten zuerst gewisse Allgemeinerscheinungen auf: angstvolle Unruhe, Kopfschmerz, bisweilen auch Schmerzhaftigkeit der Bißwunden. Dann stellen sich Schlingkrämpfe ein, denen sich weiterhin Krämpfe in den Atmungsmuskeln und in fast allen Muskelgebieten des Körpers anschließen können. Die Schlingkrämpfe werden bei der Aufnahme, ja schon beim Anblick von Speisen und Getränken ausgelöst. Trotz des heftigen Durstes vermag der Kranke denselben nicht zu stillen, weil eben schon bei dem Anblick von Flüssigkeit, von Wasser, sich die Krämpfe einstellen. Es ist dies die Ursache der sogenannten Wasserscheu. Vielfach entwickelt sich bei den Kranken auch das Bild der rasenden Wut, die charakterisiert ist durch eine außerordentliche motorische Erregbarkeit, ja direkt durch heftige Tobsuchtsanfälle. Infolge der ungenügenden Nahrungsaufnahme und der heftigen Krämpfe gehen die Kranken am 3.—4. Tage meist an Herzlähmung zugrunde.

Die Erscheinungen beim Hunde sind ähnlich denen beim Menschen. Die Hunde zeigen in der Regel zuerst eine nervöse Unruhe und eine Veränderung in ihrem Wesen, auch ihrem Herrn gegenüber. Sie werden beißsüchtig, fressen, was ihnen vor die Schnauze kommt, Holz, Steine, Kohle, Stroh, Nägel und dgl. und lassen vielfach ein heiseres, anhaltendes Heulen vernehmen. Sie verlassen ihre gewohnten Behausungen, streichen umher und greifen alle Tiere und Menschen, die ihnen in den Weg kommen, an. Wie beim Menschen, beobachtet man auch bei ihnen starken Speichelfluß und Schlingkrämpfe, die aus denselben Gründen wie beim Menschen die sogenannte Wasserscheu bedingen. Schließlich entwickeln sich Lähmungen, besonders der hinteren Gliedmaßen und der Kinnbacken, und nach 1—2 Wochen gehen die Tiere zugrunde. Erscheinungen, die denen der Tollwut in jeder Beziehung ähnlich sind, die aber nicht durch das Tollwutvirus, sondern durch Eingeweidewürmer, namentlich Uncinaria canina hervorgerufen werden, hat Perroncito bei Hunden beobachtet. Außerdem ist eine mit Speichelfluß, starkem Juckreiz am Maule und am Kopfe und Muskelzuckungen einhergehende, in 2—4 Tagen zum Tode führende Infektionskrankheit bei Rindern, Hunden, Katzen und Ratten von Aujeszky im Jahre 1912 zuerst als Pseudowut beschrieben und von Marek, Zwick und Zeller, Carini und Macioli, Bertarelli und Melli eingehender studiert worden. Sie muß bei der Differentialdiagnose berücksichtigt werden. Für die sichere Diagnose der Tollwut bedarf es des Nachweises der Erreger. Der Erreger kann mit unbedingter Sicherheit nur nachgewiesen werden durch Tierimpfung. Das Virus ist in reinem Zustande im Gehirn und Rückenmark, be-

sonders im verlängerten Mark vorhanden. Es müssen deshalb von einem tollwutverdächtigen Tiere Teile davon entnommen und auf empfängliche Tiere verimpft werden. Zur Infektion verwendet man in der Regel Kaninchen, denen man von einer mindestens 5%igen Emulsion des verlängerten Markes in Kochsalzlösung 1—2 ccm in die Rückenmuskulatur oder besser noch durch eine mittels eines feinen Trepans hergestellten Öffnung in den vorderen Teil des Schädels unter die harte Hirnhaut oder nach Ferran auch in das skarifizierte Auge einbringt. Die Kaninchen erkranken dann nach einer 2—4wöchentlichen Inkubation unter den charakteristischen Erscheinungen, meist der stillen Wut. Da nicht selten die zur Stellung der Diagnose einzusendenden Köpfe der tollwutverdächtigen Tiere bereits Fäulniserschei-

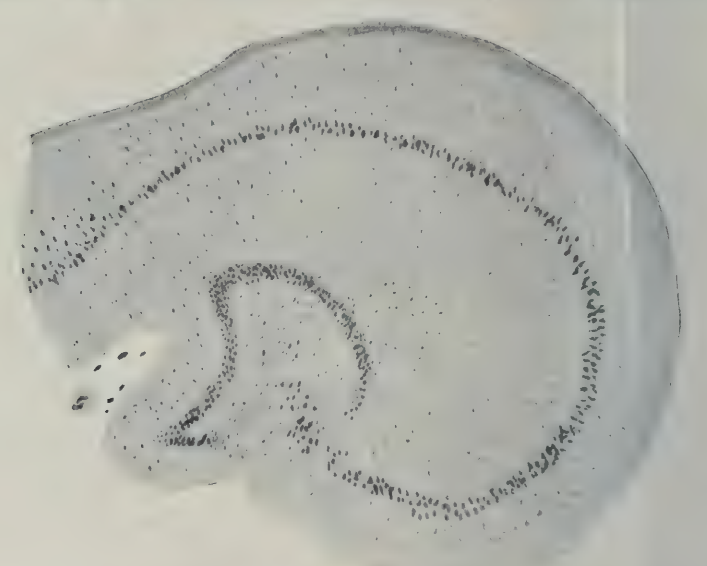


Fig. 14. Übersichtspräparat eines Querschnittes durch das Ammonshorn eines an Straßenwut verendeten Hundes. Färbung mit Eosin-Methylenblau. Der Konvexität des Ammonshornes parallel läuft der Zug der großen Ganglienzellen, der in der sogenannten Bucht des Ammonshornes endet, die von dem Zellenzug der Fimbrie umschlossen wird. Die in der Bucht zerstreut liegenden großen Ganglienzellen enthalten mit Vorliebe die Negrischen Körperchen. (Nach J. Koch aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

nungen darbieten, so muß Fürsorge getroffen werden, daß das Krankheitsbild nicht durch irgendwelche verunreinigende und miteingespritzte Bakterien getrübt wird. Dieses Ziel läßt sich erreichen dadurch, daß man der Gehirn- und Rückenmarksemulsion Karbolsäure zusetzt in einer Menge, die die Begleitbakterien vernichtet, ohne das Virus zu zerstören. Umfangreiche Untersuchungen, besonders von Marie und Semple haben ergeben, daß selbst in einer 1%igen Emulsion das Wutvirus durch 1% Karbol, bei Temperaturen unter 20° aufbewahrt, innerhalb von 24 Stunden nicht verändert, erst nach 4 Tagen in seiner Wirksamkeit abgeschwächt und erst nach 6 Tagen vernichtet wird, während die Begleitbakterien in der Zeit von 24 Stunden bereits abgetötet werden. Durch die Fäulnis wird das Virus selbst nach wochenlanger

Einwirkung nicht vernichtet. Nach den Untersuchungen von Königsfeld kann durch kutane und korneale Impfung in einem hohen Prozentsatz der Fälle auch mit verfaultem Material noch die Diagnose gestellt werden. Wichtig ist, daß die Inkubation bei der Verimpfung des faulen Materiales um so länger dauert, je verfaulter das Material ist, daß sie gelegentlich über 3 Monate währen kann. Lange Zeit hält sich das Virus in Glyzerin im Eisschrank. Es ist deshalb empfohlen, die Köpfe der tollwutverdächtigen Tiere in Glyzerin zu versenden; besser noch ist es nach Ferran, ein etwa mandelgroßes Stück des verlängerten Markes in neutralem Glyzerin einzusenden. Konrádi

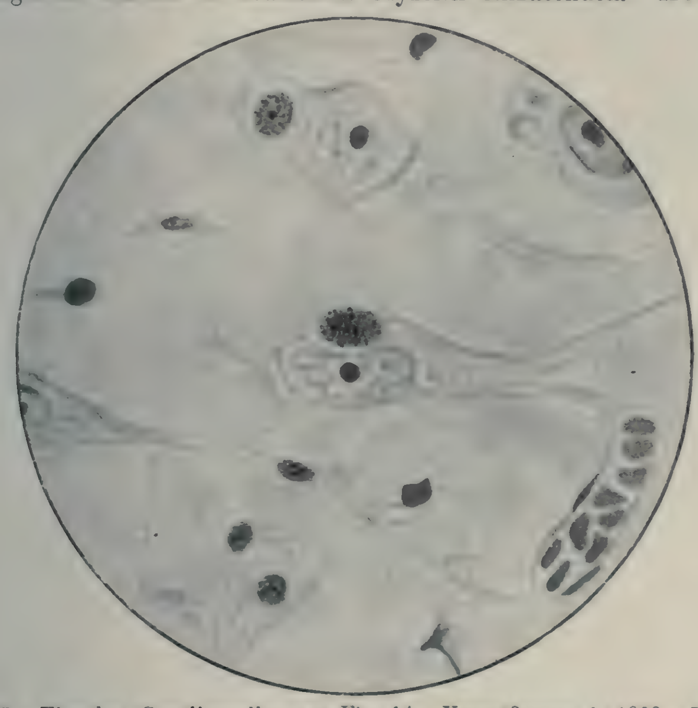


Fig. 15. Einzelne Ganglienzellen aus Fig. 14. Vergrößerung 1 : 1000. Färbung nach Lentz. Die Ganglienzellen enthalten Negrische Körperchen von verschiedener Größe. Sie sind von karmesinroter Farbe und enthalten die dunkelblau gefärbten, punktförmigen oder in Diploform angeordneten Innenkörperchen. Rechts ein Gefäß mit roten Blutkörperchen, durch ihre zinnoberrote Farbe und Fehlen der blauen Innenkörperchen leicht von den Negrischen Körperchen zu unterscheiden. (Nach J. Koch aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

empfiehlt für die Untersuchung fauliger Materialien die Verwendung von Meerschweinchen, weil sie schneller erkranken und auch der Septikämie besser widerstehen wie die Kaninchen. Jos. Koch und Heymann halten die bunte Ratte für besonders geeignet. Im getrockneten Zustand hält sich das Virus bis zu 9 Monaten lebend. Sehr empfindlich ist es der Hitze gegenüber. Es wird durch Temperaturen von 52—58° in 30 Minuten, von 50° in einer Stunde, von 45° in 24 Stunden vernichtet. In trockenem, schwarzem, lehmigem Boden bleibt es nach Konrádi in einer Tiefe von 1 m 5 Wochen, an der Erdoberfläche zwischen + 2° und + 16° 3 Monate, zwischen 16 und 25° 67 Tage, zwischen 0° und + 8° 2 Monate sicher virulent.

Galle, Saponin und Solanin, $1^{0}/_{00}$ Sublimat töten das Virus schnell. Das Radium und seine Emanationen schädigen es nicht.

Von außerordentlicher Bedeutung für die Diagnose der Tollwut ist eine Beobachtung geworden, die von Negri im Jahre 1903 an dem Gehirn tollwütiger Tiere gemacht worden ist. Negri fand, daß in bestimmten Teilen des Gehirns, ganz besonders im Ammonshorn (Fig. 14), und zwar in den großen Pyramidenzellen desselben und fernerhin in der Hirnrinde und in dem Kleinhirn, in den Ganglienzellen regelmäßig eigentümliche Einschlußkörperchen vorhanden sind von runder, eiförmiger, bisweilen birnförmiger Gestalt und sehr wechselnder, zwischen 1 und 27 μ schwankender Größe (Fig. 15—17). Der Nachweis gelingt in der großen Mehrzahl der Fälle durch einfache mikroskopische Untersuchung frischer Zupfpräparate. Die Körperchen lassen sich auch sehr leicht färberisch nachweisen, am besten, wenn man die Gehirnstücke in Zenkerscher Flüssigkeit fixiert und härtet und nach Mann färbt. Die Schnitte werden in einer Mischung von 1%igem wässerigem Methylenblau 36 Teile, 1%iger wässeriger Eosinlösung 25 Teile, und 100 Teilen Wasser einige Minuten gefärbt, nach kurzem Abspülen in Wasser und dann in absolutem Alkohol, für 15 und 20 Sekunden mit alkalischem Alkohol (30 Alkohol + 5 Tropfen einer alkoholischen 5%igen Natronlauge) behandelt. Nach Abspülen in reinem Alkohol werden sie in reinem Wasser ausgewaschen, in absolutem Alkohol entwässert und in Kanadabalsam eingelegt.

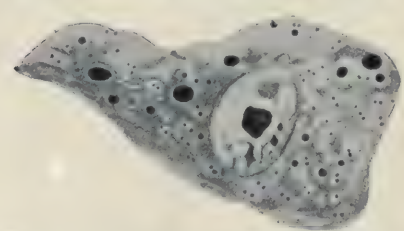


Fig. 16. Ganglienzelle aus der Bucht des Ammonshornes eines an Tollwut verendeten Ochsen Nr. 204. Negri positiv (Jos. Koch). Bei Färbung nach Heidenhain werden in den Ganglienzellen außer den Negrischen Körperchen noch eine große Anzahl feiner Gebilde, teils als Diploformen, teils als runde Körperchen sichtbar, die bei Eosin-Methylenblau nicht gefärbt werden. Die Negrischen Körperchen anderer Zellen desselben Schnittes vielfach aus kleinen runden Gebilden zusammengesetzt. (Nach Koch aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

Eine große Zahl von Färbungsmethoden haben sich im übrigen für die Färbung der Körperchen als geeignet erwiesen. Besonders zu erwähnen noch ist das Verfahren von Lentz, bei dem die Schnitte in einer ½%igen, 60% Alkohol enthaltenden Lösung von Eosin extra Höchst, 1 Minute vorgefärbt, dann in Loefflerschem Methylenblau 1 Minute nachgefärbt, nach Auswaschen in Wasser mit Lugolscher Jodjodkaliumlösung 1 Minute gebeizt, nach Auswaschen in Wasser mit Methylalkohol behandelt und darauf nach nochmaliger Spülung mit Wasser ½ Minute mit Loefflerschem Methylenblau nachgefärbt werden. Nach Abspülen im Wasser werden die Schnitte auf dem Objektträger mit Fließpapier abgetrocknet, mit der alkalischen Alkohollösung bis zur schwachen Rötung behandelt und mit essigsaurem Alkohol (1 Tropfen 50%ige Essigsäure auf 30 ccm absoluten Alkohol) differenziert, bis die Ganglienzellen als schwach blau gefärbte Linien wahrzunehmen sind. Nach Entwässern in Alkohol folgt Aufhellen in Xylol und Einbetten in Kanadabalsam. Die Negrischen Körperchen finden sich dann als rot gefärbte Gebilde im Innern der blau gefärbten Pyramidenzellen.

Auch die Färbung nach Stutzer, Vorbehandlung mit Loefflerschem Methylenblau und Nachbehandlung mit 1%iger Tanninlösung gibt gute Bilder.

Die Körperchen lassen in ihrem Innern feinere Strukturen erkennen, kleinere Körperchen von rundlicher Gestalt, die sogenannten kleinen Innenformationen mehr im peripherischen Teil des Körperchens und größere runde, ovale oder längliche Gebilde, die großen Innenforma-

ionen mehr zentral gelagert. In der Regel findet man eine größere Zahl, 20—30, kleine, runde Gebilde um ein größeres rundes oder ovales Gebilde angeordnet. Die Negrischen Körperchen werden nach den ziemlich übereinstimmenden Angaben aller Forscher in ca. 80% der Fälle gefunden, bei der Pseudowut aber stets vermißt. Bei den an Virus fixe verendeten Kaninchen hat Lentz sie nur in ca. 50% der Tiere und zudem sehr klein gefunden. Außer diesen Körperchen hat Lentz bei diesen Kaninchen, und zwar fast regelmäßig, in und zwischen den Ganglienzellen mit Eosin rot gefärbte Gebilde ermittelt, die in ihrem Innern einzelne oder auch in Haufen angeordnete blaue Körperchen enthalten. Lentz mißt ihnen eine spezifisch-diagnostische Bedeutung bei und hat sie deshalb mit dem Namen der Passagewutkörperchen belegt. Außer den Negrischen Körperchen sind in dem Gehirn und Rückenmark wutkranker Tiere noch kleinere Gebilde aufgefunden worden.

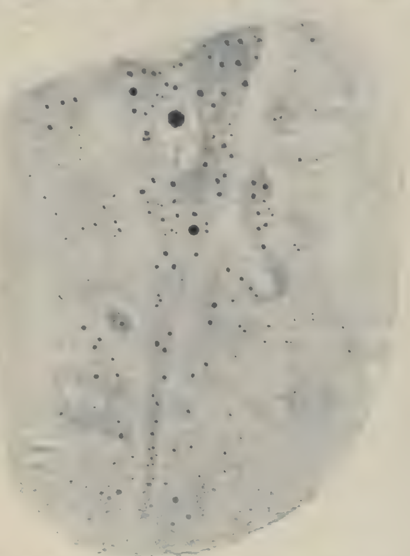


Fig. 17. Ganglienzelle aus dem Ammonshorn des Hundes Nr. 45 (experimentelle Straßenwut; infiziert am 7. August mit Gehirn des Hundes Lauterecken; Negri positiv; tot am 28. August 1909 [Jos. Koch]); Färbung nach v. Krogh; Ganglienzelle mit zahlreichen intrazellulär gelegenen, metachromatisch sich färbenden kokkenförmigen Gebilden von wechselnder Größe; dieselben Formen auch extrazellulär. (Nach Koch aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

Babes hat im Jahre 1896 in den Nervenzellen der grauen Substanz nach Beizung und intensiver Färbung mit Ziehlscher Lösung feinste Granulationen beschrieben.

Jos. Koch hat nach der Färbung von v. Krogh mit polychromem Methylenblau, Abspülen 2—5 Minuten in 2%iger Chromsäure und Differenzierung in 5%iger Gerbsäure kleinste blaurote Körperchen gefunden, die, nach Heidenhain gefärbt, schwarz erschienen (Fig. 17). Sie fanden sich in den mit Sublimatalkohol fixierten Ausstrichpräparaten der grauen Substanz und der darin gelegenen Ganglienzellen des Gehirns und Rückenmarkes im Gegensatz zu den „staubförmigen Granulationen“ von Babes nicht nur innerhalb der Zellen, sondern auch außerhalb derselben überall in ungeheurer Zahl vor. Bei Hunden, die intramuskulär mit Straßenwut geimpft an stiller Wut erkrankt waren, fand Koch bei 15% keine Negrischen Körperchen, bei allen aber die Körnchen. Er hält sie für identisch mit den Innenformationen der Negrischen Körperchen. Negri deutet sie als Sporen der von ihm als Parasiten angesehenen Körper.

Die Frage, ob in der Tat die Negrischen Körperchen selbst die Erreger der Wut sind, ist viel umstritten, heute aber wohl allgemein nach der negativen Seite hin entschieden worden. Fraglich ist es auch, ob die Innenformationen der Negrischen Körper oder

die kokkenartigen Gebilde von Babes oder die von Jos. Koch als die Erreger anzusehen sind.

Ganz neuerdings hat Proescher in den Zentralorganen wutkranker Individuen, bei Menschen und bei Tieren, die an Straßenwut und auch an Virus fixe zugrunde gegangen waren, vermittels des Antiforminverfahrens und nachfolgender Gramscher Färbung Gebilde nachgewiesen, die teils kokken-, teils stäbchen-, teils spirochätenartig erschienen. Mit den gewöhnlichen Farbstoffen ließen sie sich nicht färben. Am besten gelang die Färbung mit Hilfe von Methylen-Azur-Karbonat. Proescher machte aus der wässerigen Lösung des Methylen-Azur-Chlorhydrats durch Zusatz von frisch gefälltem Silberoxyd im Überschuß die Base frei und zog sie mit Äther aus. Durch Ausschütteln der ätherischen Lösung mit kleinen Mengen kohlensäurehaltigen Wassers erhielt er eine reine Azur-Karbonat-Lösung, die allein die Gebilde färbte. Proescher fand sie vielfach in Haufen angeordnet. Ob sie nun die wirklichen Erreger sind, ist bisher nicht erwiesen. Gegen die Ansicht, daß die Negrischen Körperchen oder die mit Azurkarbonat nachweisbaren Gebilde die Erreger der Krankheit darstellen, spricht besonders der Umstand, daß die Filtrierbarkeit des Wutvirus von einer Reihe von Forschern erwiesen ist.

Im Jahre 1903 stellten Remlinger und Di Vestea fest, daß das Virus durch Berkefeldkerze V, ja sogar durch Chamberland- und Maaßenfilter hindurchgeht, Untersuchungen, die von zahlreichen Forschern, Bertarelli und Volpino, von Shelley und de Blasi, von Schüder und von Mazzei bestätigt worden sind. Mazzei empfahl sogar die Filtration des Virus zu diagnostischen Zwecken zu benutzen in Fällen, in denen das Gehirn sich in einem vorgeschrittenen Fäulniszustande befindet.

Poor und Steinhardt empfahlen zur Gewinnung reinen Virus die herausgeschnittenen Speicheldrüsen auszupressen und die Flüssigkeit durch Berkefeldfilter hindurchzuschicken.

Die Filtrierbarkeit des Virus ist freilich neuestens von Proescher vollkommen in Abrede gestellt worden. Proescher ist es nie gelungen, mit Filtraten von Berkefeldfilter V Tiere wutkrank zu machen.

Ganz neuerdings hat Hideyo Noguchi mit demselben Verfahren, mit dem ihm die Reinkultur der verschiedensten Spirochäten gelang, in steriler Aszites- oder Hydrozelenflüssigkeit die mit Stückchen frischer Kaninchenniere beschickt war, kleinste, an der Grenze der Sichtbarkeit stehende protozoenartige Körperchen sich entwickeln sehen, die sich auch durch weitere Generationen übertragen ließen. In einigen Fällen beobachtete er außerdem runde oder ovale kernhaltige Körperchen von verschiedener Größe, die den Negrischen Körperchen ähnlich waren. Sie hielten sich einige Tage, um dann unter gleichzeitiger Zunahme der Granula zu verschwinden. Mit den fortgezüchteten Kulturflüssigkeiten vermochte er empfängliche Tiere wutkrank zu machen. In Ausstrichpräparaten vom Gehirn dieser Tiere konnte er stets die gleichen Gebilde wie in den Kulturen nachweisen. (?)

Die Wutkrankheit hat wegen des furchtbaren Krankheitsbildes, das sie erzeugt und wegen ihrer hohen, fast 100% der Erkrankten betragenden Mortalität von jeher als eine der am meisten gefürchteten Krankheiten gegolten. Es ist das unsterbliche Verdienst Louis

Pasteurs der Krankheit ihre Schrecken genommen zu haben durch Auffindung einer *nach* dem Biß des tollwütigen Tieres ausführbaren, den Ausbruch der Krankheit verhütenden *Behandlung*. *Pasteur* fand, daß, wenn man das in dem verlängerten Mark tollwütiger Hunde vorhandene Virus subdural von Kaninchen zu Kaninchen weiter überträgt, seine Virulenz für das Kaninchen allmählich eine immer größere wird, was sich dadurch dokumentiert, daß die Inkubationszeit allmählich immer kürzer wird, von etwa 3 Wochen auf 1 *Woche* sinkt. Dieses Virus nannte *Pasteur* *Virus fixe*. *Pasteur* entnahm nun den Kaninchen das verlängerte Mark und bewahrte es bei einer Temperatur von 21—20° in einem Glasgefäß über Chlorkalcium auf. Es zeigte sich, daß das Mark mit der Dauer der Trocknung seine Virulenz verlor, so daß ein Mark, das etwa 8 Tage getrocknet war, nicht mehr die Krankheit hervorzurufen vermochte, während kürzere Zeit getrocknetes Mark die Tiere erst nach einer verlängerten Inkubation tötete. *Pasteur* war nun auf Grund seiner mit künstlich durch Hitze abgeschwächten Milzbrandbazillen an Schafen angestellten Immunisierungsversuche zu der Anschauung gelangt, daß es möglich sein könnte, mit dem durch das Trocknen, wie er meinte, abgeschwächten Virus der Hundswut in gleicher Weise eine Immunisierung zu erzielen. Die außerordentlich lange Inkubationszeit zwischen dem Biß und dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome schien ihm besonders günstige Bedingungen zu bieten für die Herbeiführung einer Immunität während dieser Zeit. Durch Versuche an Tieren überzeugte er sich, daß in der Tat eine solche Immunisierung mit anfangs durch Trocknen vollkommen abgeschwächtem und dann weiterhin mit durch Trocknen immer weniger abgeschwächtem Mark möglich war. Für die Einspritzung wurden 1 cm lange Stücke der verschieden lange Zeit getrockneten Rückenmarke in Kochsalzlösung verrieben, und diese Aufschwemmungen dem betreffenden Individuum an einer Reihe von aufeinander folgenden Tagen unter die Haut gespritzt. Dies Verfahren wandte er zuerst bei einem von einem sicher tollwütigen Hunde gebissenen elsässischen Knaben, *Joseph Meister*, an. Der Knabe erkrankte nicht. Auf Grund dieses günstigen Ergebnisses wurden nun zahlreiche von tollwütigen Tieren Gebissene nach der gleichen Methode behandelt mit dem Erfolge, daß die Erkrankung mit großer Sicherheit verhütet werden konnte. Die glänzende Entdeckung *Pasteurs* führte zur Einrichtung von Wutstationen in fast allen zivilisierten Ländern, zuerst naturgemäß in den Ländern, in denen die Tollwut besonders häufig beobachtet wurde, in Spanien, Italien, Österreich-Ungarn, Rußland und zuletzt auch in Deutschland, wo die Zahl der Tollwutfälle am geringsten war.

Die Mortalität der geimpften, sicher von tollwütigen Tieren gebissenen Personen beträgt im Durchschnitt noch nicht $\frac{1}{2}$%, ein eklatanter Beweis für die ausgezeichnete Wirksamkeit der Methode.

Die Methode selbst ist nun im Laufe der Zeit in der verschiedensten Weise modifiziert worden. Man begann zuerst mit 12tägigem und endete mit 3tägigem Mark. Dann nahm man 8tägiges und endete mit 2tägigem. Schließlich, nachdem man zu der Erkenntnis gekommen war, daß das Virus fixe in seiner Virulenz wohl für das Kaninchen außerordentlich gesteigert, für andere Tierspezies und namentlich auch für die Menschen erheblich abgeschwächt war, und nachdem

besonders Nitsch und Marx für die Ungefährlichkeit der subkutanen Einspritzung auch des frischen Virus fixe eingetreten waren, begann man mit 3tägigem und endete mit 1tägigem, diese Einspritzungen siebenmal wiederholend, ein Verfahren, das in der Wutschutzabteilung des Institutes für Infektionskrankheiten „Robert Koch" und auch in Breslau seit dem Jahre 1910 zur Anwendung gelangt.

Allmählich hatte sich die Anschauung Bahn gebrochen, daß es sich bei dem Austrocknen nicht sowohl um eine Abschwächung der Virulenz der Keime handelte, sondern vielmehr um eine allmähliche Verminderung der Zahl derselben. War diese Anschauung richtig, so mußte es auch möglich sein, mit dem frisch dem Kaninchen entnommenen Marke anfangs durch starke, dann allmählich durch schwächere Verdünnungen desselben die Immunität herbeizuführen. Diese Idee wurde zur Methode von Högyes in Budapest ausgearbeitet. Högyes verrieb das Gehirn eines mit Virus fixe subdural infizierten, an Wut erkrankten Kaninchens mit 100 Teilen 0,7%iger Kochsalzlösung. Von dieser Stammlösung wurden Verdünnungen hergestellt und Dosen, entsprechend 0,001—0,03 in sehr schweren Fällen bis 0,04 g Mark steigend im Verlauf von 21 Tagen eingespritzt.

Von anderen Erwägungen und Beobachtungen ausgehend arbeitete der Spanier Ferran eine besondere Methode aus, die er die „supraintensive" nannte. Er hatte die Beobachtung gemacht, daß, wenn er von dem frischen Passagevirus große Dosen, 20 ccm, unter die Haut spritzte, eine ausgezeichnete Immunität sich entwickelte, daß aber, wenn er kleine Dosen, einen Tropfen oder einen Bruchteil eines Tropfens davon subkutan einspritzte, die Tiere an paralytischer Wut zugrunde gingen, und daß ferner jede Dosis in Muskel- oder Nervengewebe, eingespritzt, die Tiere an Wut tötete. Diese eigentümlichen paradoxen Erscheinungen erklärte er sich so, daß die großen Dosen Nervensubstanz große Mengen von Toxin enthielten, die die Antikörper hervorbrächten, während die in kleinen Dosen Nervensubstanz enthaltenen geringen Mengen von Toxin nicht imstande seien, genügende Antikörper zu erzeugen, die das Gehirn schützen könnten, bevor das Virus auf den Wegen der Nervenbahnen langsam zu demselben emporgekrochen sei. Er bereitete den Impfstoff in folgender Weise zu:

80 cg virulenter Pulpa werden mit 2 g sterilisierten Sandes im Mörser sorgfältig zerrieben und erhalten einen Zusatz von 8 ccm einer Flüssigkeit, die ein Quecksilbersalz enthält, das dazu dienen soll, ein Quecksilberalbuminat zu bilden. Durch positive Chemotaxis soll dieses eine lokale Fesselung der Leukozyten bewirken, um zu verhindern, daß kleine Mengen des Giftes durch Leukozyten etwa verschleppt würden. Nachdem die Flüssigkeit etwa ½ Stunde gestanden, wird sie dekantiert. Mit steriler Spritze werden an 5 aufeinander folgenden Tagen jeden Tag 6 ccm in drei Injektionen in die Unterhaut der Bauchwand eingespritzt, so daß der Patient in Summa 30 ccm davon erhält. Bei schweren Verletzungen soll nach einem zwischen 1—10 Tagen zu variierendem Zwischenraum eine Wiederimpfung stattfinden. Am Orte der Injektion bleiben einige kaum zu bemerkende Knoten bestehen, die nach einigen Monaten völlig verschwinden.

Die Mortalität hat, wie die Erfahrung an über 15000 Gebissenen gelehrt hat, bei dieser Behandlung nur 2—4‰ betragen.

Babes fand, daß reines Passagevirus subkutan oder intramuskulär bei Tieren bisweilen Erkrankungen hervorrief und auch keine dauerhafte Immunität hinterließ, daß aber, wenn an einem Tage 6tägiges bis frisches Mark intramuskulär eingespritzt wurde, eine hohe Immunität, sogar gegen subdurale Infektionen erzielt werden konnte.

Mießner und Pfeiler haben in Anlehnung an die Idee Ferrans durch intraperitoneale Einspritzungen von 4—8 g Virus fixe Hunde nicht nur präventiv, sondern auch gegen gleichzeitige oder 1—2 Tage später stattfindende korneale Infektion zu schützen vermocht. Versuche. dieses Verfahren auf Rinder zu übertragen, schlugen fehl.

Einen noch anderen Weg beschritt Puscariu in Jassy. Das in physiologischer Kochsalzlösung verriebene Gehirn eines an Virus fixe verendeten Kaninchens wurde in 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung verrieben. durch ein feines Drahtnetz geseiht. in Röhrchen verteilt und in einem Wasserbade 15 Minuten, für jede Einspritzung auf verschieden hohe Temperatur erwärmt. Anfangs nahm er Wärmeabstufungen von 80—45° und zwei Injektionen von 2—3 g Mark täglich. Später begann er mit Emulsionen, die auf 65° erwärmt waren und endete am 11. Tage mit solchen, die auf 45° erwärmt waren. Auch spritzte er täglich nur einmal ein und zwar 5 ccm. Nur in sehr schweren Fällen gab er zuletzt unerwärmtes Virus fixe.

Harris trocknete Hirn und Rückenmark nach Abkühlung bis auf einige Grade unter den Gefrierpunkt im luftleeren Raum. Durch Einspritzung dieses Materials in das Gehirn vermochte er Tiere schnell zu schützen. Weitere Versuche sollen ergeben, ob die Einführung dieses Impfstoffes in das Rückenmark gefahrlos geschehen kann. Es würde dann vielleicht möglich sein, manche Kranke, die bei dem jetzigen Impfverfahren noch zugrunde gehen, ehe die Wirkung der Schutzimpfung eingetreten, doch noch zu retten. Das gefrorene trockene Mark behält seine Wirksamkeit 8 Monate unverändert und kann daher überall zum Gebrauch vorrätig gehalten werden.

Bei allen Tollwutsschutzimpfungsmethoden sind, wie Simon zusammengestellt hat, Lähmungen verschiedener Art. Fazialislähmungen. Paraplegien der Beine mit Blasen- und Mastdarmstörungen, aufsteigende Landrysche Spinalparalysen und auch multiple Lähmungen beobachtet worden. Die Häufigkeit des Vorkommens der Lähmungen, die meist erwachsene Männer betreffen, beträgt 0,48‰, die Sterblichkeit 22,6%. Pathologisch-anatomisch handelt es sich um eine Poliomyelitis hauptsächlich des Rückenmarkes mit Zerstörung der weißen Substanz. Die Lähmungen sind beobachtet worden bei Gebissenen wie auch bei nicht Gebissenen, die sich der Tollwutimpfung unterzogen hatten. Negrische Körperchen sind bei den Verstorbenen bisher nicht gefunden worden. Mit größter Wahrscheinlichkeit werden sie nach Jos. Koch durch das Straßenwut- nach Simon aber auch durch das fixe Virus verursacht.

Von hoch gegen Wut immunisierten Tieren, Schafen und Pferden kann man nach den Untersuchungen von Marie, Remlinger, Babes, Fermi und anderen ein Serum gewinnen, das imstande ist, in gewissen Dosen, gewisse Zeit nach der Infektion eingespritzt, Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde vor der Erkrankung zu bewahren.

Fermi fand sowohl Antiwutserum wie auch Gemische von Impfstoff und Serum brauchbar bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden. Das Antiwutserum allein in einer Menge von 40 ccm, 5 ccm täglich in zwei Impfungen, verabreicht, zeigte sich in seiner Wirkung von dem Impfstoffserumgemisch nur wenig unterschieden. Es war besonders wirksam, wenn die Einspritzung vor der Infektion erfolgte. Ausgedehntere Erfahrungen mit dem Schutzserum und mit dem Impfstoffserumgemisch sind beim Menschen bisher nicht gemacht worden.

Eine Chemotherapie der Hundswut gibt es bisher noch nicht. Für die lokale Behandlung der Bißwunden ist das Ausbrennen mit dem Glüheisen und die Kauterisation mit Salpetersäure empfohlen worden, Mittel, deren Anwendung indessen nur unmittelbar oder kurz nach dem Biß Erfolg verspricht. Poor vermochte durch eine 22 Stunden nach der Infektion vorgenommene Kauterisation mit Salpetersäure 45% der von der Haut aus infizierten Meerschweinchen zu retten. Man hat auch das Salvarsan versucht und will damit sogar einen Fall menschlicher Tollwut geheilt haben. Nach den Untersuchungen von Barras hat es bei der experimentellen Wut weder einen schützenden noch einen heilenden Einfluß ausgeübt. Virgil H. Moon will tollwütige Hunde mit Chinin geheilt haben. Jos. Koch empfiehlt für die von tollwütigen Tieren gebissenen Individuen außer der Schutzimpfung die innerliche Darreichung von Jodkalium.

Für die Prophylaxe ist in dem Viehseuchengesetz die Anzeigepflicht aller Fälle von Tollwut und Tollwutverdacht vorgeschrieben und die Anordnung von Hundesperren für einen Zeitraum von 3 Monaten in den Bezirken, in denen ein Fall vorgekommen ist. Tiere, die von Hunden gebissen sind, bei denen der Tollwutverdacht durch den Nachweis der Negrischen Körperchen oder durch den Tierversuch bestätigt ist, müssen getötet werden. Die von tollwütigen Tieren Gebissenen müssen sofort der Pasteurschen Behandlung unterzogen werden.

Zu diesem Behufe sind in Berlin bei dem Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch“ und in Breslau bei dem dortigen Hygienischen Institut Wutstationen errichtet worden, in denen diese Behandlung vorgenommen wird.

Da die Tollwut nach Ostpreußen, Posen und Schlesien von Rußland aus, sowie nach Elsaß-Lothringen von Frankreich aus eingeschleppt wird, so ist in diesen Grenzgebieten auf das Vorkommen von tollwutverdächtigen Fällen ein besonderes Augenmerk zu richten.

Um die Zahl der Hunde auf ein möglichst geringes Maß zu beschränken, hat eine hohe Besteuerung der Hunde, namentlich der Luxushunde, sich als eine wirksame Maßnahme erwiesen.

VII. Trachom und Einschlußkörperchen-Konjunktivitis.

Das Trachom ist eine auf die Bindehaut des Auges beschränkte Krankheit. Sie ist charakterisiert durch eine spezifische Wucherung der adenoiden Schicht der Bindehaut, die zu einer Bildung von froschlaichähnlichen Follikeln Anlaß gibt und der Bindehaut ein unebenes, rauhes Aussehen verleiht. Von τραχύς, rauh, stammt der Name Trachom. Im weiteren Verlauf kommt es zu beträchtlichen Bindegewebs-

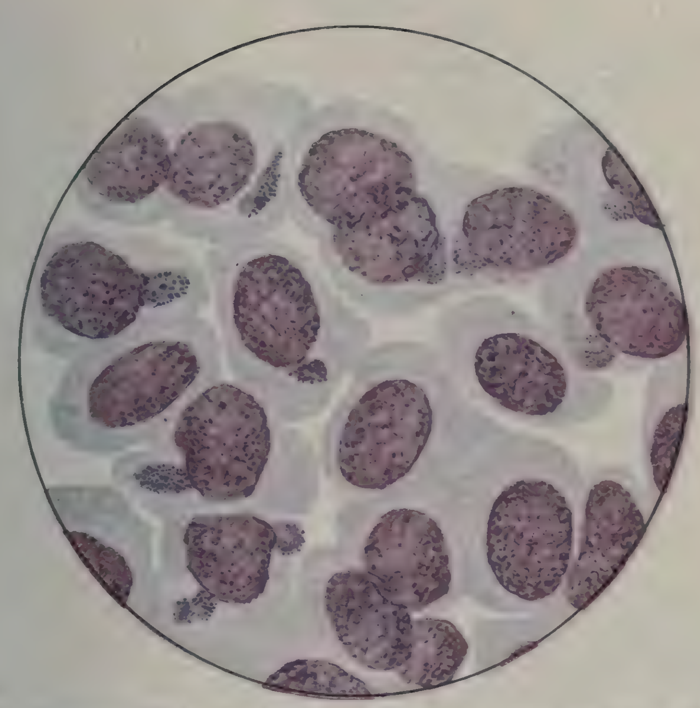


Fig. 18. Trachom, Konjunktivalepithel. (Nach Heymann aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

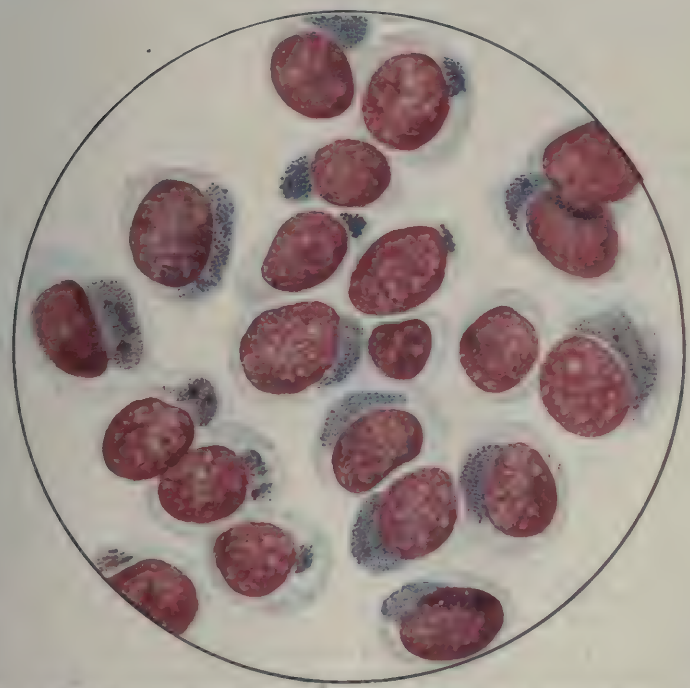


Fig. 19. Einschlußblennorhoe, Konjunktivalepithel eines Neugeborenen. (Nach Heymann aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

neubildungen, tiefgreifenden narbigen Veränderungen der Konjunktiva und zu intensivem Pannus der Hornhaut, der dann zu schweren Sehstörungen, eventuell zu völliger Blindheit führt.

Die Krankheit ist schon den Alten bekannt und besonders in Ägypten weit verbreitet gewesen, weshalb sie auch den Namen „ägyptische Augenkrankheit" erhalten hat. Zurzeit ist sie fast über die ganze Erde verbreitet. Bei uns sind bestimmte Gebiete, namentlich Ostpreußen, von ihr ergriffen. Sie ist dort von so tiefgreifendem Einfluß auf die Volkswohlfahrt, zumal auf die Militärtauglichkeit geworden, daß man überall energische Maßnahmen hat ergreifen müssen, um sie zu bekämpfen. Sie ist von Mensch zu Mensch leicht übertragbar. Die Übertragung geschieht durch die das Virus enthaltenden Absonderungen der erkrankten Bindehaut, mittels aller Gegenstände, die mit denselben in Berührung gekommen sind. Man ist natürlich eifrig bestrebt gewesen, das krankmachende Agens aufzufinden. Aber alle auf den erkrankten Konjunktiven gefundenen und gezüchteten Bakterien haben sich nur als Begleitbakterien erwiesen.

Im Jahre 1907 fanden Halberstädter und v. Prowazek bei der Untersuchung von Trachomkranken auf Java in den Epithelzellen der Bindehaut nach Giemsa färbbare eigenartige Einschlüsse. Innerhalb der Epithelzellen sahen sie neben dem Kern dunkelblaue Massen liegen, die den Kern meist kappenartig umgaben und in denen sehr feine rot gefärbte, punkt- oder doppelpunktartige Körnchen erkennbar waren. Unabhängig von ihnen beschrieben Frosch und Clausen, Greef und auch Leber ähnliche, häufig von einem Hof umgebene Körnchenhaufen, neben dem Kern und auch frei zwischen den Zellen. Diese Körperchen wurden von v. Prowazek als belebte Gebilde angesehen, als „Chlamydozoen" bezeichnet und den Protozoen zugerechnet (Fig. 18).

Greef konnte bei einem Menschen, den er mit dem körperchenhaltigen Material von einem Trachomkranken impfte, typisches Trachom erzeugen und 10 Tage nach der Impfung bei diesem auch die Körnchen feststellen.

Versuche, diese Körperchen künstlich zu kultivieren, schlugen sämtlich fehl. Die Hoffnung, in ihnen die Erreger des Trachoms oder doch typische charakteristische, den Guarnierischen Körperchen bei den Pocken und den Negrischen Körperchen bei der Hundswut vergleichbare Einschlußgebilde gefunden zu haben, hat sich indessen nicht verwirklicht. Die anfangs nur beim Trachom gefundenen Einschlußkörperchen konnten auch bei anderen Affektionen nachgewiesen werden, so zuerst bei gonorrhoischen Prozessen, bei der Blennorrhoe der Neugeborenen sowie auch bei gonorrhoischen Erkrankungen der Urethra und der Konjunktiven von Erwachsenen, bei dem infektiösen Scheidenkatarrh der Rinder (Heymann, Stargard, Halberstädter, v. Prowazek, Lindner, Blaha) und bei der Schweinepest (Uhlenhuth) (Fig. 19). Sie konnten daher nicht als typisch für das Trachom angesehen werden und auch nicht die Erreger desselben sein. Neuerdings hat Addario bei der Untersuchung von akutem Trachom in Material, das von den Patienten mit der Schere entnommen, in Sublimat fixiert, in Paraffin eingebettet und mit „Hämatoxylin Heidenhain" gefärbt war, ganz konstant gewisse Einschlüsse gefunden, zunächst im Epithel und im zweiten Stadium, „sobald die akuten

Erscheinungen wichen und die follikulären Keime wie graue Punkte durchzuscheinen begannen", weiterhin zahlreich auch in den Follikeln und Papillen. Besonders die von Lindner als Initialkörper beschriebenen Gebilde, die die Form eines in der Mitte durchsichtigen Schiffchens, an den Enden schwarz gefärbt, das Aussehen eines kurzen sporigen Bazillus darboten, wurden von ihm am sichersten in dem Gewebe der Follikel und der Papillen des Trachoms erkannt.

Die zuerst von Römer und Heß festgestellte Übertragbarkeit des Trachoms auf Affen eröffnete die Möglichkeit, die Frage der Epitheleinschlüsse genauer experimentell zu studieren.

Löhlein fand, daß auch in Fällen mit negativem mikroskopischem Befund durch das Trachomvirus auf der Affenbindehaut die typische Erkrankung hervorgerufen wurde. Außerdem aber konnte er feststellen, daß, wenn er einschlußkörperhaltiges Material von der Blennorrhoea neonatorum auf die Bindehaut des Pavians übertrug, sich eine andere rascher, aber schwächer abklingende Krankheit der Konjunktiva entwickelte, bei der die charakteristischen Einschlüsse regelmäßig beobachtet werden konnten.

Sehr widersprechend sind die Angaben der Forscher über die Filtrierbarkeit des Virus. Sie wird von den einen behauptet, von v. Prowazek und Bertarelli, von anderen, Pfeiffer, Kuhnt, Fermi, aber geleugnet.

Botteri filtrierte das Sekret von einer frischen Einschlußkörperchen-Blennorrhoe der Konjunktiva durch Berkefeldkerzen und konnte mit dem Filtrat bei einem Pavian eine schwere Konjunktivitis erzeugen, die er durch Trachomvirus bei Pavianen nicht zu erzeugen vermochte. In dem Filtrat fanden sich winzig kleine, nach Giemsa rotviolett gefärbte Gebilde. Es scheint somit, daß die Einschlußkörperchenkonjunktivitis durch ein filtrierbares Virus erzeugt wird. Vermutlich ist sie eine eigenartige, von dem Trachom ganz abzutrennende Krankheit. Dafür sprechen auch die bei einer unter den Besuchern eines Berliner Volksschwimmbades aufgetretenen „Schwimmbadkonjunktivitis" von Huntemüller und Paderstein gemachten Beobachtungen. Sie fanden typische Zelleinschlüsse, die sich auch auf einen Makaken übertragen ließen. Der Verlauf der Erkrankungen war ein leichter: die für Trachom charakteristische Narben- und Pannusbildung trat bei den Erkrankten nicht hervor. Auch Cohen kam auf Grund umfangreicher Untersuchungen, die er mit Noguchi in New York angestellt hat, zu dem Ergebnis, daß die sogenannten Trachomkörperchen die Ursache einer vom Trachom völlig unabhändigen Bindehautentzündung sind. Erwähnt möge noch werden, daß von Anna Williams bei ausgedehnten Trachomuntersuchungen in New York durch Züchten auf Aszites- und Kaninchenblutnährböden in 128 von 213 Fällen gramnegative, den Influenzabazillen ähnliche Stäbchen gefunden worden sind, deren Kulturabstriche große Ähnlichkeit mit den Trachomkörperchen darboten.

Zu einer ganz eigenartigen Auffassung ist Herzog gelangt. Nach ihm ist der Trachomerreger „eine durch Involution morphologisch und biologisch modifizierte und gleichzeitig durch Anpassung an eine sich intraepithelial vollziehende, parasitäre Lebensweise und Vermehrung in einer bestimmten Involutionsphase hinsichtlich ihrer morphologischen Erscheinungen, ihres biologischen Verhaltens und

ihrer pathogenen Eigenschaften, konservierte Wachstumsform des Gonokokkus". Er bezeichnet ihn deshalb als „Mikrogonokokkus", eine Auffassung, die indessen Anerkennung nicht gefunden hat.

Die Versuche Römers, auf serologischem Wege weiter zu kommen, einmal um namentlich das Trachom von harmlosen Follikelerkrankungen der Bindehaut unterscheiden zu können und dann, um feststellen zu können, ob ein behandeltes oder klinisch vorläufig geheiltes Trachom noch infektionsfähig ist, haben zu positiven Ergebnissen nicht geführt. Durch Versuche an Macacus inuus haben Nicolle, Cuénod und Blaizot ermittelt, daß das Trachomvirus in Glyzerin bis zu 7 Tagen konserviert werden kann, daß es durch Erhitzen auf 56⁰ in 30 Minuten zerstört wird, daß nach völliger Abheilung eine Immunität besteht und daß endlich intravenöse Injektionen des Virus den Makaken gegen eine konjunktivale Impfung zu immunisieren scheinen. Beim gesunden Menschen haben intravenöse Injektionen des filtrierten und verdünnten Virus keine nachteiligen Folgen. Gleichwohl glauben sie, daß wegen der Schwierigkeit, genügend Material zu erhalten, in der Praxis eine derartige Immunisierung nicht durchführbar sein würde. Günstige Erfahrungen machten sie mit subkonjunktivalen Injektionen der Kranken mit dem von ihnen selbst stammenden Virus.

VIII. Die Vogelpocke und das Molluscum contagiosum.

Die Geflügelpocke ist eine bei Hühnern, Truthühnern, Tauben und Habichten vorkommende Hauterkrankung, die an allen unbefiederten Teilen, an dem Kamm, dem Kehlkopf, den Augenlidern, am Schnabelwinkel, am Ohr, am After, an den Füßen und unter den Flügeln auftritt in der Form von mohnsamen- bis hanfkorngroßen grauen oder graugelben, einen eigentümlichen perlmutterähnlichen Glanz darbietenden Knötchen. Beim Sitz des Prozesses an den Lidrändern erscheinen diese knotig gewulstet. Die Bindehaut ist dann katarrhalisch entzündet, durch Knötchen bucklig vorgewölbt. Häufig ist, namentlich bei Tauben, das ganze Auge mit einer maulbeerähnlichen Wucherung überdeckt.



Fig. 20. Molluscum contagiosum. Klatschpräparat. Zwei „Molluscumkörper" umgeben von zahlreichen Elementarkörperchen. Loefflers Geißelfärbung. Immersion, Okular 4. (Nach Lipschütz aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

Auch bei einer in der Provinz Catania vorkommenden Amphibienart, bei dem Discoglossus pictus, ist von Mingazzini eine durch ähnliche, über die ganze Körperoberfläche, besonders den Kopf und

die vorderen Gliedmaßen verbreitete Knötchen bedingte Hautkrankheit beobachtet worden.

Beim Menschen ist eine gleiche Krankheit bekannt, die sich durch ähnliche, an den verschiedensten Stellen der Haut, besonders auch des Gesichtes und der Lider auftretende Knötchen charakterisiert und mit dem Namen „Molluscum" belegt ist.



Fig. 21.



Fig. 22.



Fig. 23.

Fig. 21. Molluscum contagiosum. Geblähte Retezellen mit plastinartigen Reaktionsprodukten und Auftreten einer den Kern verdrängenden vakuolisierten Masse. Alkoholfixation. Pappenheim - Färbung. Leitzsches Mikroskop. $^{1}/_{12}$ Immersion, Okular 4. (Nach Lipschütz aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

Fig. 22. Molluscum contagiosum. Nachweis der Elementarkörperchen im Schnitt. Fixation in Sublimatalkohol, feuchte Giemsa-Färbung. Zeichnung mit Okular 8. Die stark geblähten Retezellen sind von den Elementarkörperchen ganz durchsetzt, der Kern ist peripher verdrängt. Die blauen plumpen, stäbchenförmigen oder kugeligen Gebilde entsprechen den in Fig. 21 und 23 wiedergegebenen Plastinsubstanzen. (Nach Lipschütz aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

Fig. 23. Ausgebildetes „Molluscumkörperchen". (Nach Lipschütz aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

Die Affektion ist von Vogel zu Vogel wie auch von Mensch zu Mensch durch Impfung übertragbar. Merkwürdig ist, daß die Taubenpocke wohl auf Hühner, aber die Hühnerpocke nicht auf Tauben übertragen werden kann. Ob die Geflügelpocke auf den Menschen und das Molluscum des Menschen auf Vögel übertragbar ist, steht noch nicht fest.



Fig. 24.

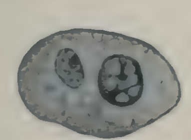


Fig. 25.



Fig. 26.



Fig. 27.

Fig. 24, 25, 26. Taubenpocke. Verschiedene Ausbildungsstadien der Einschlußgebilde („Geflügelpockenkörperchen"). Fixation in Sublimatalkohol, Färbung mit Hämatoxylin - Eosin. $^{1}/_{12}$ Immersion, Okular 4. (Nach Lipschütz aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

Fig. 27. Taubenpocke. Bendasche Körperchen. (Nach Lipschütz aus Kolle-Wassermanns Handbuch, Bd. VIII.)

In dem Inhalt der Knötchen (Fig. 21—27) findet man bei allen diesen Affektionen mikroskopisch rundliche oder ovale Körperchen, die von einer deutlich färbbaren Kapsel umgeben sind, sowohl frei, wie auch innerhalb degenerierter Epithelzellen. Diese sogenannten Molluscumkörperchen, die bereits von Virchow gesehen, von Henderson und Paterson eingehender beschrieben und von zahlreichen Forschern eingehend studiert worden sind, werden heute ganz allgemein als Zelldegenerationsprodukte aufgefaßt. Neben diesen relativ

großen Körperchen fanden zahlreiche Forscher, Burnet, Borrel, Lipschütz, v. Prowazek und Hartmann in nach Giemsa und nach der Loefflerschen Geißelfärbung gefärbten Präparaten zahlreiche, teils einzeln oder in Diplokokkenform, teils in kleinen Häufchen liegende, die Molluscumkörperchen gewissermaßen umschwärmende kleine Elemente von rundlicher Form. Sie sind von Lipschütz Elementarkörperchen benannt, als Protozoen angesprochen und mit dem Namen „Strongyloplasma" belegt worden.

Auf Grund seiner Untersuchungen, die er an dem Discoglossus pictus angestellt hatte, kam Sanfelice zu der Überzeugung, daß alle die nach dem Mannschen Verfahren rot gefärbten und für Parasiten gehaltenen Bildungen nukleären Ursprungs sind und nichts mit Parasiten zu tun haben. Er hat sich auch weiterhin davon zu überzeugen vermocht, daß die Taubenpocken- und die Molluscum contagiosum-Körperchen des Menschen in gleicher Weise entstehen wie die Körperchen bei dem Molluscum der Amphibien, d. h. Abkömmlinge der Epithelzellkerne sind.

Sanfelice behandelte die erkrankte Brusthaut von Tauben, nachdem er sie in kleine Stücke zerschnitten und mit sterilem Kieselsand in einem Mörser zerrieben, mit der 3—4fachen Gewichtsmenge einer 1%igen Kaliumhydratlösung bei 14—15° C. Nach 4—24- und mehrstündigem Verbleib des Breies in der Kaliumhydratlösung filtrierte er das Gemisch durch Leinen und brachte dann das etwas dickflüssige Filtrat in das doppelte Volumen 1%iger Essigsäure. Der dabei zustande gekommene flockige Niederschlag wurde auf einem glatten Papierfilter aufgenommen, mit destilliertem und sterilisiertem Wasser gewaschen und dann mit einem Platinspatel auf die zuvor entfederte Brusthaut gesunder Tauben übertragen. 30 derartige Versuche führten ohne Ausnahme zu einem positiven Ergebnis. Die Inkubationsperiode war genau dieselbe wie bei der direkten Einverleibung des unbehandelten Materials in die Haut. Er schloß daraus, daß das Epithelioma contagiosum der Tauben „einem Giftstoffe zuzuschreiben ist, der von den eigenen Zellelementen des erkrankten Hautepithels erzeugt wird und, sobald er in die Haut der gesunden Tauben inokuliert wird, in den betreffenden Zellelementen eine erneute Bildung desselben Giftstoffes veranlaßt". Auf diese Weise lasse sich die serienweise Übertragbarkeit desselben Giftstoffes erklären.

Im Einklange mit dieser Anschauung stehen die mit Verdünnungen des Virus auf die Haut von gesunden Tauben vorgenommenen Inokulationen. Je mehr das Virus verdünnt wird, desto länger ist die Inkubationsperiode und desto kleiner ist die durch die Impfung hervorgerufene Schädigung.

Durch zweistündiges Zentrifugieren konnte das Virus aus Aufschwemmungen in physiologischer Kochsalzlösung nicht herausgebracht werden.

Daß das Virus weder ein Blastomycet, wie Sanfelice früher meinte, noch ein bakterielles Agens sein kann, ist dadurch erwiesen daß Marx und Sticker mit dem durch Berkefeld filtriertem Filtrat die Geflügelpocke, und Juliusberg und nach ihm Serra mit dem Filtrat von Molluscum contagiosum-Material beim Menschen die Affektion zu erzeugen vermochten.

Am besten erforscht ist die Geflügelpocke. Bei der künstlichen Einimpfung der Taubenpocke stellte Burnet eine 4—5tägige Inkubation fest. Bei Einimpfung von Filtraten fand Juliusberg eine etwa um das Dreifache verlängerte Inkubationszeit. Bei Passageversuchen sahen Marx und Sticker sich diese auf 2—3 Tage verkürzen. Bei der Einimpfung von Filtraten des Molluscum contagiosum des Menschen fand Serra ein 50—90 Tage dauerndes Inkubationsstadium. In verschiedenen Epidemien zeigte sich die Virulenz des Geflügelpockenvirus verschieden. Die Zahl der Todesfälle betrug in einer von Sanfelice beobachteten Epidemie 97%, in einer anderen von Juliusberg beobachteten nur 6%.

In dem Blute und in den inneren Organen der kranken Tiere konnte die Anwesenheit des Virus 8—10 Tage nach der Impfung in die Haut experimentell durch Impfung nachgewiesen werden. Sanfelice fand das Virus schon 24 Stunden nach erfolgter Inokulation in der Leber und in den Nieren freilich nur spärlich, reichlicher erst nach 7—10 Tagen, später wieder weniger reichlich bis zum 71. Tage nach der Inokulation. Wenn das Virus in den Organen reichlich vorhanden war, auf dem Höhepunkte der Hauterscheinungen, war die Inkubationsperiode kürzer, 6—7 Tage, länger 14—20 Tage, wenn das Virus spärlicher vorhanden war. Tumoren entstanden auch überall da, wo, z. B. durch Ausreißen einer Feder, die Epidermis verletzt war.

Eine eigenartige Wendung hat das Studium der Geflügelpocken dadurch erhalten, daß Carnwath auf Grund eingehender Versuche das Virus der Hühnerpocke für identisch erklärte mit dem der Hühnerdiphtherie. Die Richtigkeit der Versuche wurde von v. Betegh bestätigt, von Bordet aber energisch bestritten. Bordet und Fally gelang es, den Erreger der Hühnerdiphtherie auf Glyzerinkartoffelagar, dem sie defibriniertes Kaninchenblut zugesetzt hatten, künstlich zu kultivieren. Auf dem Nährboden war anscheinend nichts gewachsen, nur war dieser an den beimpften Stellen etwas dunkler geworden. In Abstrichen von diesen dunkleren Partien fanden sie Mikroben, die bei stärksten Vergrößerungen wie kleine Punkte, bisweilen wie kleine Stäbchen erschienen. In den in Haufen angeordneten Gebilden waren diese kaum erkennbar. Sie waren unbeweglich und färbten sich am besten nach Giemsa. Mit den Kulturen konnten sie Tiere noch nach einem Monat infizieren. Auch in Peptonbouillon, der $\frac{1}{2}$ Volumen auf 58° erhitztes oder frisches Kaninchenserum zugesetzt war, wuchsen die Mikroben und bildeten ein sandkörnchenartiges Depot. Die Versuche von Lipschütz, Uhlenhuth und Manteuffel, in analoger Weise auch das Virus der Geflügelpocke zu kultivieren, schlugen indessen vollständig fehl. Es bestehen mithin noch Widersprüche, die weitere Untersuchungen erforderlich machen.

Von Interesse sind die Untersuchungen Lebers über die Kultur des Virus des Molluscum contagiosum des Menschen, die er in Sumatra angestellt hat. Er fand in dem Molluscummaterial stets die typischen Molluscumkörperchen, dazwischen die durch die Loefflersche Geißelfärbung, durch Giemsa und durch Vitalfärbung mit Kresylblau oder Methylenblau in physiologischer Kochsalzlösung darstellbaren Elementarkörperchen von Lipschütz, daneben aber noch runde bis ovale, kokkenähnliche Körper von verschiedener Größe, von einem mittleren Durchmesser von 1,2 μ. Von diesem steril aus der Tiefe der Mollusca

entnommenen Material übertrug er eine Spur in einen kleinen Tropfen frisch in sterilen Kapillarpipetten entnommenen menschlichen Serums, der in einem hohlgeschliffenen Objektträger luftdicht abgeschlossen wurde. Ein Teil der Versuche wurde bei Zimmertemperatur, ca. 28°, ein Teil bei 37° angestellt. Nach 48 Stunden bereits zeigte sich eine Vermehrung der Formelemente, die nach längerer Zeit sogar durch eine deut'iche Trübung des Serums wahrnehmbar war. Die Molluscumkörperchen verschwanden allmählich; die Elementarkörperchen zeigten sich in wachsender Menge teils einzeln, tanzend, teils in Haufen. In weiteren Kulturen mit progressiven Verdünnungen zeigten sich stets diese Körperchen. Gleichzeitig aber mit ihnen traten in älteren Kulturen die kokkenartigen Gebilde auf. Die Kulturen wurden durch Berkefeldfilter filtriert und weitergezüchtet in großen Serummengen; in einem Falle wurde die zweite, in einem bis zur neunten, in einem dritten bis zur zehnten Generation gezüchtet. Im zweiten Falle wurde die sechste und achte, im dritten die sechste, achte und neunte Kultur vor der Weiterzüchtung durch Berkefeld filtriert. Das Resultat war, daß „das Auftreten von größeren runden bis ovoiden, 0,6—1,7 μ im Durchmesser betragenden Körpern in den Filtratkulturen sich stets wiederholte; und zwar nahmen sie an Zahl entsprechend dem Alter der Kultur zu. Außer diesen fanden sich aber stets die kleinen Elementarkörper, die in kleineren und größeren Haufen zahlenmäßig den größeren Formen überlegen waren."

Die Übertragung der „Kulturen" ist Leber nicht gelungen. Bei ihm selbst ergab die Impfung ein kleines Knötchen, das von selbst verschwand, bei Affen blieb Impfung auf Kornea und Haut ohne Erfolg. Die Kultivierbarkeit des Virus ist somit nicht erwiesen. Ob nur gewisse Entwicklungsstadien zur Übertragung geeignet sind, die Frage bleibt offen.

Das Virus der Geflügelpocke ist überaus widerstandsfähig. Im trockenen Zustand behält es jahrelang seine Virulenz.

3stündiges Erhitzen auf 60° tötet es nicht ab. Nach Sanfelice wird indessen das Virus der Taubenpocke bei einer Temperatur von 60° in 15—30 Minuten und bei einer solchen von 70° innerhalb 5 Minuten vernichtet.

Getrocknete Geschwülste, in einem Vakuumröhrchen eingeschmolzen und 1 Stunde im Dampftopf gehalten, erwiesen sich als infektionstüchtig. Unverändert erhalten blieb das Virus in Geschwulstknoten, die 5 Wochen bei einer Temperatur von —5° gehalten wurden. Auch Trocknen und direkte Besonnung vermochten das Virus nicht in 2 Monaten zu vernichten.

Zusatz von 1% Erythrosin zu einer gleichen Menge Hühnerpockenfiltrat tötete nach 3tägiger Belichtung durch Tageslicht das Virus ab (Juliusberg).

In reinem Glyzerin hielt es sich 30 Tage. 1% Karbol schädigte es nicht, wohl aber 2% bei ½stündigem Stehenlassen der Verreibung.

Durch taurocholsaures Natrium wurde nach Lipschütz das Virus der Taubenpocke etwas beeinflußt, weniger durch Saponin.

Die Übertragung der Affektion erfolgt durch kleine Verletzungen. Burnet sah eine Infektion auch zustande kommen durch Aufnahme von infizierten Getreidekörnern.

Ehrmann vermutet, daß beim Molluscum contagiosum des Menschen die Infektion durch ein Zwischentier, wahrscheinlich durch Phthirius pubis, vermittelt wird. Schuberg und Kuhn gelang es, Hühnerpocken durch den unterbrochenen Stich von Stomoxys weiter zu übertragen bei sofortigem Weitersaugen. Ob nach längerer Unterbrechung des Saugaktes eine Infektion neuer Tiere noch möglich ist, wurde nicht entschieden.

Das Überstehen einer einmaligen, ausgedehnteren Krankheit verleiht Immunität. Hühner, bei denen eine Impfinfektion abgeheilt ist, sind schon 12 Tage später einer Wiederimpfung nicht mehr zugänglich. Sanfelice fand, daß die von der Krankheit geheilten Tauben gegen die 45—110 Tage nach der ersten Hautinokulation vorgenommene kutane Reinokulation sich immun erwiesen, daß gleichwohl aber noch das Virus in der Haut und in Organen vorhanden war, wie sich durch Verimpfung in die Haut gesunder Tauben nachweisen ließ.

Im Blutserum der Tauben, die die Krankheit überstanden haben, sind virizide Antikörper nicht nachweisbar.

Mit abgekratzten Epithelien oder diphtherischen Schleimhautmembranen vermochte Manteuffel durch Einspritzung in die Blutbahn oder unter die Haut Tiere ohne Erscheinungen für $1\frac{1}{2}$—2 Jahre zu immunisieren. Auch mit Galle versetztes Virus erwies sich wirksam für diesen Zweck.

Von besonderen Bekämpfungsmaßregeln dürften bei Epidemien unter Tauben und Hühnern auf Grund der Erkenntnis der Eigenschaften des Virus Isolierung der erkrankten Individuen und energische Desinfektion der Ställe allein in Betracht kommen.

Gegenüber dem Molluscum contagiosum des Menschen haben sich besondere Maßnahmen bisher nicht als notwendig erwiesen.

Literatur.

S. d. betr. Kapitel im Handbuch d. pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann, 2. Aufl., Bd. VIII.

Ferner:

da Rocha-Lima, Gelbfiebergruppe und verwandte Krankheiten. Handb. d. pathog. Protozoen, 6. Lief. Leipzig 1917.

Maligne Geschwülste.

Von

Professor Dr. **E. v. Dungern,**

Hamburg.

Das anatomische Bild der bösartigen Geschwülste zeigt auf den ersten Blick eine Übereinstimmung mit manchen chronischen Infektionskrankheiten. Wie bei der Syphilis, Tuberkulose, Aktinomykose, Rotz usw. sieht man einer primären Geschwulstbildung weitere Töchtergeschwülste folgen, die ihre Verbreitung auf dem Lymph- und Blutwege nehmen. Die genaue histologische Untersuchung zeigt jedoch gewichtige Unterschiede: die meisten Infektionsgeschwülste bestehen aus mehr oder weniger gleichartigem Granulationsgewebe und in allen Fällen, wo der Erreger der Infektionsgeschwulst bekannt ist, erkennt man, daß die Tochtergeschwülste nicht dadurch entstehen, daß die Zellen der primären Geschwulst verschleppt werden, sondern jeweils an Ort und Stelle aus dem umliegenden Gewebe hervorgehen, nachdem der Infektionserreger dorthin gelangt ist. Ganz anders bei den malignen Geschwülsten. Der histologische Bau ist hier zunächst nicht einheitlich, sondern in den einzelnen Fällen recht verschieden, so daß eine große Anzahl verschiedenartiger Tumoren unterschieden werden kann. Die Tochtergeschwülste, die nach und nach im Verlauf der Krankheit entstehen, bestehen für gewöhnlich aus dem gleichen Gewebe wie die primäre Geschwulst, und in vielen Fällen kann festgestellt werden, daß sie von verschleppten Zellen der primären Geschwulst ihren Ausgang nehmen, während das Gewebe der Umgebung sich erst sekundär an der Wucherung beteiligt. Die malignen Geschwülste sind somit durch die Art ihres Wachstums fundamental von den gewöhnlichen Granulationsgeschwülsten der bekannten Infektionskrankheiten verschieden. Trotzdem bestehen mancherlei Gesichtspunkte, welche die malignen Geschwülste den Infektionskrankheiten an die Seite stellen und eine Besprechung in einem Lehrbuch der Bakteriologie rechtfertigen. Einerseits schließt die Art des Wachstums nicht aus, daß die bösartigen Geschwülste trotzdem Infektionskrankheiten sind, wenn auch besonderer Art, und es wird unsere Aufgabe sein, die Tatsachen, welche dafür und die, welche dagegen sprechen, hier anzuführen. Andererseits zeigen schon die Geschwulstzellen selbst, gleichgültig, ob sie einen Infektionserreger in sich enthalten oder ob sie durch andere Ursachen zu abnorm wachsenden Zellen geworden sind, in ihrem Verhalten den übrigen Geweben des

Organismus gegenüber große Analogien mit fremdartigen Mikroorganismen, die für die gesamte Biologie großes Interesse beanspruchen.

Eigenschaften der Tumoren.

Die Eigenschaften, welche das Geschwulstgewebe charakterisieren und klinisch die Malignität bedingen, sind: dauernd gesteigertes Wachstum, Desorganisation, abnorme Beeinflussung der Umgebung und Metastasenbildung.

Das dauernd beschleunigte Wachstum steht bei den meisten bösartigen Geschwülsten so im Vordergrunde, daß es vielfach überhaupt als deren wichtigste Eigenschaft hingestellt wird. Vorübergehend gesteigerte Wucherung ist durchaus nicht charakteristisch für Tumoren, sie kommt sehr leicht auch bei normalen Zellen zustande, wenn irgend ein Reiz auf diese eingewirkt hat. Auch der Grad der Beschleunigung des Wachstums kann nicht ausschlaggebend für die Malignität sein: so wuchert z. B. der gravide Uterus bedeutend schneller als die bösartigsten Karzinome dieses Organes. Dauerndes Wachstum allein ist durchaus physiologisch, da es in verschiedenen Graden bei allen Geweben zur Beobachtung gelangt.

Das andauernd beschleunigte Wachstum braucht nicht zu allen Zeiten bei malignen Tumoren vorhanden zu sein. Es gibt bösartige Geschwülste, die zeitweise sehr langsam wachsen, ohne dadurch ihre Malignität einzubüßen. Bösartige Zellen können jahrelang liegen bleiben ohne weiter zu wuchern, und dann doch wieder in malignes Wachstum verfallen. Charakteristisch für die malignen Zellen ist demnach **nur die Fähigkeit zu dauernd beschleunigtem Wachstum.**

Bei der Desorganisation des Tumorgewebes läßt sich eine ganze Reihe von Übergängen aufstellen, von der geringsten Abweichung vom Muttergewebe, bis zu solchen Geschwülsten, bei denen eine Ähnlichkeit mit den normalen Ausgangsstellen gar nicht mehr zu konstatieren ist. Die verschiedenen Glieder der Reihe können bei verschiedenen Individuen vorkommen, oder auch bei demselben, indem der Tumor aus verschieden organisisertem Gewebe zusammengesetzt ist, oder auch in seinen Metastasen immer mehr seine ursprüngliche Struktur verliert. Ein gutes Beispiel dafür sind die Kankroide.

Im allgemeinen sind jene Tumoren, welche die Struktur des Ausgangsgewebes genau beibehalten, nicht besonders bösartig; doch sind einige Fälle bekannt, in denen außerordentlich maligne Geschwülste, namentlich solche der Schilddrüse, vollkommen die Anordnung des Organes, dem sie entstammen, beibehalten hatten. Malignes Wachstum ist somit auch ohne wesentliche Störungen der Struktur möglich. Die Desorganisation als solche ist auch nicht ohne weiteres charakteristisch für bösartiges Tumorgewebe: auch normales Gewebe kann, wenn es von Reizen getroffen wird, wenigstens vorübergehend bedeutende Störungen der Organisation aufweisen. Im Anschluß an Entzündungen können sich auch nach den Untersuchungen von Lubarsch und Robert Meyer in den weiblichen Geschlechtsorganen und im Magendarmkanal Neubildungen vorfinden, die ausgesprochen atypisch gebaut sind und doch keineswegs den bösartigen Tumoren zugerechnet werden können, da sie weder destruierend wachsen noch Metastasen bilden. Die scharfe Abgrenzung der Tumoren vom benignen Gewebe in bezug auf Desorganisation wird weiter noch dadurch erschwert, daß sogar bei bösartigen Tumoren eine gewisse Restitution der Struktur nach längerem strukturlosem Wachstum wieder eintreten kann.

Eine abnorm starke Beeinflussung der umgebenden Gewebe braucht nicht immer vorhanden zu sein, da, wie Lubarsch zeigte, ganz beginnende Karzinome des Dünndarmes keinen Reiz auf das umgebende Bindegewebe ausüben. Im allgemeinen gehen aber von den Zellen maligner Tumoren eigenartige Reize aus, welche die umliegenden Gewebe einerseits zur Wucherung veranlassen und andererseits abtöten können. Die ersteren führen zu jenen Veränderungen, welche man als Stromabildung bezeichnet. Diese Einwirkung, die sich sowohl auf Blutgefäße wie Bindegewebe erstreckt, ist jener analog, die man nach der Transplantation normaler Gewebe bemerkt. Sie kann jedoch sowohl in quantitativer wie in qualitativer Beziehung von dieser abweichen. Was die quantitative Verschiedenheit betrifft, so kann die Stromaentwicklung in weit größerem Umfange differieren als die Granulationsbildung nach der Transplantation der verschiedenartigsten physiologischen Gewebe. Während einzelne Karzinome gar kein Stroma besitzen und nur immer weiter in den Lymphspalten des angrenzenden Parenchyms vorrücken, kennt man andererseits solche, bei denen das Stroma so weit überwiegt, daß der ganze Prozeß

morphologisch einer einfachen retrahierenden Entzündung gleicht. Die qualitative Verschiedenheit beruht darauf, daß das Verhältnis zwischen Bindegewebs- und Gefäßneubildung nicht in engen Grenzen konstant bleibt, wie bei der Granulationsbildung, sondern ziemlich beträchtlich variationsfähig ist, so daß das Stroma manchmal fast ausschließlich aus Blutgefäßen besteht, während in anderen Fällen das Bindegewebe stark überwiegt. Und auch dieses kann wieder sehr verschieden zellreich sein.

Außerdem tritt noch häufig anderes Gewebe in den Vordergrund. Man bemerkt an der Wachstumsgrenze, zwischen Tumor und Organgewebe, auffällige Anhäufungen von einkernigen Lymphzellen. Dieser sogenannte Infiltrationswall ist aber nicht unbedingt charakteristisch für bösartige Geschwülste. Er kommt auch nicht bei allen Karzinomen vor. Die Ansammlungen vom Lymphozyten sind zu unterscheiden von den in und um Tumoren sehr häufig vorkommenden polynukleären Leukozyten, welche nur dann in größerer Zahl auftreten, wenn das Gewebe eitererregende Mikroorganismen enthält. Die Lymphozyten finden sich dagegen auch dann, wenn Bakterien nicht nachweisbar sind. Ein solcher Lymphozytenwall kann sich sowohl am primären Karzinome wie in den Metastasen zeigen. Man muß ihn daher ebenso wie die übrige Stromabildung als eine durch das Karzinom bedingte Reaktionserscheinung auffassen. Außer den Lymphozyten können noch andere Wanderzellen in den Geschwülsten auftreten. So sieht man große einkernige und Riesenzellen mit vielen Kernen.

Wenn auch eine gewisse Abhängigkeit des Stromas von der Beschaffenheit des Organes, in dem das Tumorgewebe sich befindet, nicht geleugnet werden kann, so ist doch der wesentliche Faktor die Eigenart des Geschwulstparenchyms selbst. Man erkennt dies vor allem daran, daß die verschiedenen Formen der Tumoren, welche von einem und demselben Gewebe ausgehen können, eine außerordentlich verschiedenartige Stromabildung aufweisen. Dafür spricht auch, daß oft die Stärke und Qualität des Stromas einer Geschwulst in allen Metastasen, selbst wenn sie in den verschiedensten Organen entwickelt sind, nahezu übereinstimmt, obgleich die verschiedenen primären Geschwülste doch diesbezüglich so gewaltig differieren. Solche Tumoren, die wenig oder gar kein Stroma enthalten, zeigen diese Eigenschaft während des ganzen Verlaufes der Erkrankung. Krebse, die ungewöhnlich viel Stroma bilden (Skirrhen), tun dies an allen Orten des Körpers. Ausnahmen kommen freilich auch häufig genug vor. Zu ihrer Erklärung kann man annehmen, daß der eigenartige Wucherungsreiz, der vom Geschwulstparenchym ausgeht, nicht immer auf alle Bindegewebszellen gleichmäßig wirkt. Auch ist es möglich, daß die von den Geschwulstzellen ausgeübten plastischen Reize sich im Verlaufe des fortschreitenden Wachstums modifizieren. Vielleicht genügt auch schon die Zunahme des Wachstums, welche sich oft im Verlaufe der Erkrankung einstellt, um die Stromabildung zu vereiteln, indem das Bindegewebe nicht mehr Zeit findet, auf die Reize der rasch proliferierenden und in die Lymphspalten eindringenden Geschwulstzellen zu reagieren. Dafür spricht die von Ribbert beobachtete Änderung des Wachstumscharakters der Geschwülste, die an jener Stelle, an welcher die Proliferation fortschreitet, anfangs durch wucherndes Gewebe von dem umgebenden Organgewebe getrennt sind, während das Bindegewebe später von den Geschwulstzellen durchwachsen wird, so daß diese mit dem Organgewebe direkt in Kontakt gelangen und die Wucherung des Bindegewebes nachfolgt. Die angioblastische Funktion des Geschwulstparenchyms kann jedoch nach Ehrlichs experimentellem Ergebnisse durch eine mit Wachstumsverminderung verbundene Schädigung herabgesetzt werden.

Außer den Veränderungen im Bindegewebe hat man bei primären Karzinomen auch eigenartige Wucherungen im benachbarten Epithel häufig wahrgenommen. In der Umgebung eines Kankroids der Haut können alle Schichten der Epidermis stark hypertrophisch erscheinen. Die Schleimhäute mit Flimmer- oder Zylinderepithel verdicken sich ebenfalls, wenn in ihrer Nähe ein Karzinom entsteht, und werden leicht vielschichtig und epidermisähnlich (verhornend). Auch ihre Drüsen vergrößern sich unter diesen Bedingungen. Die Hypertrophie kann so weit gehen, daß gutartige Geschwülste entstehen: papilläre, blumenkohlartige Wucherungen im Darme, in der Blase, im Uterus, Warzen auf der Haut, im Kehlkopfe, Adenome in der Leber usw. Es ist jedoch nicht mit Sicherheit zu sagen, wie das Zustandekommen dieser Prozesse zu erklären ist, ob die Hyperplasie das Vorstadium einer multizentrischen Karzinomentwicklung bedeutet oder ob sie die Folge eines Einflusses darstellt, den das Tumorgewebe auf die Umgebung ausübt.

Die Reize, welche von den bösartigen Geschwülsten ausgehen, können, wie erwähnt, auch zum Absterben der anliegenden Gewebe führen. Man darf jedoch nicht übersehen, daß diese Schädigungen ganz verschiedener Art sein können. In

rster Linie muß man wohl an mechanische Läsionen denken; denn die umliegenden ;ewebe werden von den geschlossen wachsenden Tumoren häufig stark kompriniert und verdrängt, von den in vereinzelten Zellzügen in die benachbarten Ge-vebsspalten vordringenden infiltrierenden Neubildungen auseinander gesprengt, anz oder teilweise umschlossen und durch Abschneiden von der Ernährungsbasis ernichtet. Seltener beobachtet man ein Wachstum, bei welchem durch mechanische 'aktoren nicht erklärbare, offenbar chemische Destruktion nachweisbar ist, so vor llem manchmal bei dem Einwachsen der malignen Tumoren in die Gefäße, in Knochen oder Knorpel. Außer der extrazellulären Destruktion sehen wir eine ntrazelluläre in Gestalt der Phagozytose. Noch häufiger als das normale, resp. ntzündlich gereizte Epithel nimmt das karzinomatöse benachbarte Zellen, und war meist Leukozyten, seltener benachbarte Gewebselemente auf. Ebenso um-chließt es jedoch auch andere Fremdkörper irgendwelcher Art, ja sogar Zellen lerselben Art. Dadurch entstehen merkwürdige Bilder, die auch schon häufig u Verwechslung mit Parasiten Veranlassung gegeben haben. Freilich weiß man veder bei der intra- noch bei der extrazellulären Destruktion, ob sie völlig nor-nalen Zellen gegenüber ausgeübt werden kann.

Es handelt sich bei dem Einflusse, den die malignen Tumoren auf die Um-ebung ausüben, im Prinzip um dieselben Wirkungen, die wir in geringerem Grade uch bei gutartig wachsenden Geweben wahrnehmen, sobald diese durch Reize 'erändert werden oder in Berührung mit Geweben gelangen, mit denen sie nor-nalerweise nicht in Kontakt stehen. Der einzige Unterschied ist der, daß die Wir-ungen bei den malignen Zellen im allgemeinen stärkere sind.

Die gesteigerte Fähigkeit der malignen Gewebe, ihren Zellverband zu lockern oder sogar vollständig aufzugeben in Verbindung mit ihrer Fähigkeit, die benach-oarten Gewebe mechanisch oder chemisch zu vernichten, hat zur Folge, daß maligne Zellen unvergleichlich häufiger ,als dies bei physiologisch wachsenden Gewebs-lementen der Fall ist, in das Lymphgefäßsystem oder in die Blutbahn gelangen.)iese Eigenschaften sind Vorbedingung für die Metastasenbildung, die um so leichter intritt, je stärker die malignen Zellen nach diesen beiden Richtungen von den iormalen abweichen. Die Metastasenbildung ist aber doch auch nicht eine Funktion ler beiden genannten Eigenschaften. Es kommen Fälle zur Beobachtung, wo an-cheinend durchaus gutartige Tumoren, die weder stark desorganisiert noch aus-esprochen destruierend wachsen, plötzlich ausgedehnte Metastasen bilden und ladurch zum Tode führen. Beim Anwachsen der Metastasen kommen weitere Mo-nente in Frage, die wir in der Lehre von den Infektionskrankheiten als Virulenz ınd Immunität bezeichnen. Es entstehen nämlich durchaus nicht aus allen in fremde)rgane geworfenen Tumorteilen Tochtergeschwülste: ein großer Teil der verlagerten ieschwulstelemente stirbt ab, ebenso wie normale Gewebsbestandteile unter den leichen Bedingungen. M. B. Schmid konstatierte sehr starke regressive Prozesse n Lungenmetastasen von Karzinomen, die den verschiedensten Unterleibsorganen ntstammten. Die meisten wurden durch Organisation abgekapselt und abgetötet. Übereinstimmende Beobachtungen erhoben auch andere Pathologen und Kliniker, wie Czerny, Freund, Fütterer, Lubarsch, Petersen, Ammann. In nderen Fällen bleiben die verschleppten Zellen wohl am Leben, sind aber zunächst iicht imstande, erheblich zu wuchern. So kann es vorkommen, daß nach totaler Exstirpation eines Tumors erst nach Jahren eine Metastase heranwächst, ohne laß ein lokales Rezidiv sich ausgebildet hat.

Wenn man die Eigenschaften, welche das Geschwulstgewebe bis zu einem gewissen Grade wenigstens charakterisieren und klinisch die Malignität bedingen, in ihrer Gesamtheit betrachtet, so zeigt sich ein außerordentlich wechselvolles Bild. Die klinische Bösartigkeit ist kein einheitlicher Begriff: eine oder mehrere Eigenschaften, welche sie bedingen, können in einzelnen Fällen fehlen, ohne daß der Charakter der bösartigen Geschwulst aufgehoben erscheint: graduell und zeitlich zeigen sich noch weitere Verschiedenheiten, so daß ohne scharfe Abgrenzung der Krankheitsbilder eine Reihe verschiedener Wachstumsformen vom normalen Gewebe zum gutartigen Tumor und von diesem zum bösartigen herüberführt. Immerhin zeigt doch ein großer Teil der bösartigen Tumoren so viel Übereinstimmung, daß man ein einheitliches Wesen annehmen wird.

Experimentelle Übertragung. Virulenz.

Schon die beschriebenen Erscheinungen führten die meisten Pathologen zu der Überzeugung, daß die Ursache des malignen Wachstums in der lokal sich entwickelnden Krebszelle gelegen ist und nicht in Modifikationen anderer Teile des Körpers. Nur einzelne Forscher stellten konstitutionelle Theorien auf. Die Verschiedenheit der malignen Zelle von der benignen wurde völlig sichergestellt, als es möglich war tierische Krebse auf andere Individuen zu übertragen, was Hanau und Morau zuerst gelang und dann im großen von Jensen, Ehrlich, Bashford, Borell und vielen anderen ausgeführt wurde.

Die kasuistischen Erhebungen haben gezeigt, daß bösartige Geschwülste nicht nur beim Menschen, sondern bei den meisten Wirbeltieren häufig und vielseitig ausgebildet vorkommen. Die meisten Tumoren konnten jedoch nicht auf andere Individuen übertragen werden. Am besten gelang es, gewisse Karzinome und Sarkome bei Mäusen und Ratten durch fortgesetzte Transplantation weiter zu züchten. Bei Hunden findet man relativ häufig bösartige Geschwülste. Es gelingt im allgemeinen aber nicht, sie auf andere Hunde zu übertragen. Eine Ausnahme macht ein Lymphosarkom, das besonders von Sticker genau untersucht wurde. Dieses Lymphosarkom läßt sich auch auf den Fuchs übertragen. Es kommt an den Genitalien vor und kann schon durch den Geschlechtsverkehr übertragen werden. Es handelt sich hier jedoch nicht um einen echten malignen Tumor, der immer aus sich selbst herauswächst, sondern um eine Geschwulst, die nach dem Wachstumstypus der Infektionsgeschwülste mit bekanntem Erreger proliferiert, wenn auch das anatomische Bild den Granulomen nicht entspricht und infolge seines spezifischen Gewebes einen echten Tumor vortäuscht. Ich konnte nämlich mit Hilfe von Serumreaktionen nachweisen, daß die vom Hunde stammende Geschwulst nach der Übertragung in den Fuchs nicht mehr aus Hundegewebe, sondern aus Fuchsgewebe besteht. Bei Feldhasen findet man auch öfters Fibrosarkome, welche ihren Sitz an der Ohrwurzel und in der Umgebung des Auges haben. Diese ließen sich auffallenderweise verhältnismäßig leicht auch auf Kaninchen übertragen und monatelang fortzüchten. In diesem Falle gelang es mir mit Hilfe der Antikörperreaktion den Beweis zu erbringen, daß es sich in der Tat um maligne Geschwülste, die aus sich selbst herauswachsen, handelt. Wenn man nämlich nach längerer Züchtung in Kaninchen einen solchen Tumor bei einem Kaninchen herausschneidet, zerkleinert und in die Bauchhöhle des gleichen Tieres injiziert, so entstehen Antikörper gegen Hasenblut, vor allem sehr reichlich Agglutinine. Die Tumoren bestehen also aus Hasenzellen, die in der fremden aber verwandten Tierart weiter wachsen. Die Erscheinung, daß Tumoren sich auf fremde Tierarten übertragen lassen, gehört zu den größten Ausnahmen. Kelling glaubt auf Grund von Serumreaktionen annehmen zu können, daß manche Geschwülste des Menschen aus fremdartigen Zellen bestehen. Diese Untersuchungsmethoden sind jedoch nicht ausreichend, um diese Schlußfolgerung zu rechtfertigen. Ein kurzdauerndes Wachsen tritt häufig im fremden Organismus ein; so beobachtete Ehrlich, daß Mäusekarzinome einige Tage lang in der Ratte recht schnell wachsen. Die Weiterimpfung auf die zweite Ratte mißlang regelmäßig; wurden die Tumorzellen auf die Maus zurückgebracht, so wuchsen sie weiter. Ehrlich gelang

s zuerst durch fortgesetzte Überimpfung den Prozentsatz der positiven
mpfungen zu erhöhen und somit ähnlich wie bei einem fremden Mikro-
rganismus die Wachstumsmöglichkeit zu steigern. Es kommt also
as zustande, was man in der Bakteriologie als Virulenzsteigerung
ezeichnet. Die für die Entstehung der Karzinome disponierenden Mo-
nente wie höheres Alter sind für die Transplantation in den fremden
ierkörper belanglos. Im Gegensatz zu dieser Möglichkeit die Virulenz
on Karzinomzellen zu erhöhen, stehen die Mißerfolge, Tumoren
urch Transplantationen normaler Gewebe zu erzeugen. Die Tat-
ache, daß benigne Gewebe auch an fremdem Ort kein gesteigertes
Vachstum zeigen, spricht gegen die Anschauung, daß die Ausschaltung
ormaler Zellen aus dem Gewebsverband zur Entstehung von Tumoren
eranlassung geben kann. Auch dann, wenn die Zellen ganz allmählich
nfolge von Reizen an einen fremden Ort gelangen, wie dies z. B. in
en Versuchen von Fischer nach der Injektion von Scharlachrot ge-
chah, kam es nie zu einem unbeschränkten Wachstum; die Wucherung
lieb stehen, sobald die Reizwirkung abgeklungen war.

Immunitätserscheinungen.

Der Virulenzsteigerung der Krebszellen im Organismus entgegen-
esetzt ist die Resistenzsteigerung des Organismus. Immunität gegen-
iber Geschwülsten ist in doppelter Weise denkbar. Für den Fall,
laß in den bösartigen Geschwülsten parasitäre Erreger vorhanden
ein sollten, könnte die Immunitätsreaktion gegen diese fremdartigen
Vesen eintreten. Es kann aber auch die Geschwulstzelle allein als
mmunität auslösender Faktor in Betracht kommen. Daß auch Körper-
ellen, die dem Organismus keine Infektion bedeuten, Immunitäts-
rscheinungen spezifischer Art auslösen, ist seit den ersten Versuchen
on Bordet, v. Dungern, Landsteiner ja zur Genüge bekannt.
Die Immunitätserscheinungen gegenüber malignen Zellen ließen sich
lirekt prüfen, seitdem es gelang, gut transplantable Geschwulststämme
u gewinnen. Die meisten Versuche wurden mit Mäusekarzinomen
orgenommen. Es ist wohl sicher, daß es sich hier um echte
naligne Geschwülste handelt, wenn auch manche Eigenschaften be-
onders maligner Tumoren, infiltrierendes Wachstum und Metastasen-
ildung weniger ausgesprochen sind.

Nach den ersten Versuchen von Jensen und den ausgedehnten
Experimenten Ehrlichs und Bashfords haben sich noch viele
Forscher an den Untersuchungen beteiligt. Es unterliegt keinem Zweifel
nehr, daß man die Versuchstiere durch Vorbehandlung gegen die
Transplantation von malignem Tumorgewebe schützen kann. Ehrlich
and weiter, daß die mit hämorrhagischen Spontantumoren immuni-
ierten Mäuse gegen Mäusekarzinom und gegen Mäusesarkom un-
empfindlich, aber nur in geringeren Graden gegen Chondrom geschützt
varen. Nach diesem Befund der Panimmunität, der seither bestätigt
vurde, hätte man noch an ein besonderes, in den Geschwülsten vor-
andenes, Immunität erzeugendes Agens denken können. Weitere
Untersuchungen von Bashford, Cramer, Muray, Schöne, Mi-
chaelis, Borrel und Bridre und Lewin zeigten jedoch, daß man
nit normalen Geweben ganz gut gegen maligne Tumoren schützen
kann. Wir sehen also, daß die entstehende Unempfänglichkeit durch-
aus nicht an die Malignität der Zelle gebunden ist. Die normale Zelle

hat in gleicher Weise die Fähigkeit, die Immunitätsreaktion auszulösen, sobald die Bedingungen dazu gegeben sind. Unentschieden ist noch die Frage, ob man gegen autochthone Geschwülste immunisieren kann und ob das Gewebe des eigenen Körpers Geschwulstresistenz verleihen kann. Die Versuche von Schöne und Haaland führten zu keinem positiven Ergebnis. Die Angabe von Woglom, daß Mäuse durch Injektion des Gewebes ihrer eigenen Milz gegen Karzinomtransplantation resistent werden, wurde von Apolant nicht bestätigt. Theoretisch ist die Möglichkeit gegeben, da nach den Versuchen in meinem Laboratorium von mir und Hirschfeld, von Adler und Halpern ein Gegensatz zwischen körpereigenen und körperfremden Substanzen in bezug auf Antikörperbildung nicht besteht, wenn die protoplasmatischen Substanzen zirkulationsfremd sind. Was das Wesen der Geschwulstimmunität betrifft, so erklären die meisten Untersucher, wie Bashford, Uhlenhuth und ich, die Erscheinungen durch Gegenreaktionen des Organismus, welche die Tumorzellen schädigen. Ehrlich und Apolant glauben, daß außerdem noch Veränderungen in den Ernährungsverhältnissen von großer Bedeutung sind, welche durch die wachsenden Tumorzellen bedingt werden. Der Mangel an wichtigen Nahrungsstoffen soll die Immunität verursachen. Die Experimente, welche diese „athreptische“ Immunität beweisen sollen, sind nicht eindeutig und haben zu Kontroversen geführt, auf die ich hier nicht im einzelnen eingehen kann. Es handelt sich im wesentlichen um den Erfolg von Doppelimpfungen, der verschieden ausfallen kann. Die athreptische Immunität wird gestützt, aber auch noch nicht bewiesen, wenn die zweite Impfung nicht angeht, solange ein Tumor vorhanden ist, nach seiner Entfernung aber, wie in den Versuchen Schönes, erfolgreich ist, da der erste schnellwachsende Tumor nach Ehrlichs Theorie die spezifischen Nährstoffe an sich zieht. Gegen athreptische Einflüsse spricht durchaus die Operationsimmunität, die von Uhlenhuth, Händel und Steffenhagen bei Rattensarkom beobachtet wurde. Während radikal operierte Tiere ohne Rezidiv immun waren, blieben die Ratten für die nachfolgende Tumorimpfung empfänglich, wenn unvollkommen exstirpiert wurde und ein Rezidiv entstand. Apolant fand bei der Nachprüfung öfters die gleiche Gesetzmäßigkeit und auch Meidan bestätigte Uhlenhuths Beobachtungen. Apolant bestreitet, daß die Entfernung des Tumors als solche die Immunität bedingt; er glaubt, daß gerade bei den radikal operierten Tieren kleine Tumorteile zur Resorption gelangt sind und die Resistenz hervorrufen. Für die Frage der athreptischen Immunität ist dies jedoch belanglos, da Apolant ebenso wie Uhlenhuth eine Reaktionsimmunität zur Erklärung heranzieht. Apolant glaubt ferner, daß die rezidivfrei gebliebenen Ratten vielleicht schon von Natur unempfänglich waren. In einem gewissen Gegensatz zur Operationsimmunität steht die Tatsache, daß Rezidive meist rascher wachsen als die primären, durch Operation entfernten Tumoren und daß in den Versuchen von Clunet nach der Operation des Tumors viel häufiger Metastasen beobachtet wurden als ohne operativen Eingriff. Aber auch diese Erscheinungen sind nicht beweisend für eine athreptische Immunität, welche durch die Entfernung des Tumors gebrochen wird, sie können auch durch lokale Veränderungen in den Zirkulationsverhältnissen oder durch lokale Reizwirkungen erklärt werden.

Lambert und Hanes konnten Mäusesarkomzellen in Plasma von Ratte und Meerschweinchen monatelang fortzüchten; nur wenn diese Tiere fremder Art vorher mit Mäusesarkom immunisiert waren, wuchsen sie nicht oder schlechter. Diese Versuche zeigen deutlich, daß es selbst im artfremden Tierkörper nicht an den notwendigen Nährstoffen fehlt.

Bei meinen Versuchen mit Hasensarkom habe ich Reaktionen gesehen, die ich auf eine allergetische Gewebsreaktion zurückführe, ganz ähnlich wie bei tuberkulösen Tieren eine zweite Infektion von stärkeren Gewebsreaktionen begleitet ist und nicht so leicht angeht. Es ließ sich nachweisen, daß es bei den immunen Kaninchen nach der Injektion der Sarkomzellen häufig zu einem hochgradigen Ödem kommt, während die nicht immunen Tiere, die zum erstenmal geimpft werden, nur eine geringe Reaktion zeigen. Man kann sich vorstellen, daß die allergetische Reaktion die eingeführten Geschwulstzellen entweder direkt schädigt oder die Zellen des Versuchstieres zu einer die Geschwulst schädigenden Tätigkeit anregt. Die zellulären Reaktionen waren sehr verstärkt; sie waren besonders hochgradig, wenn die Tumoren spontan oder unter dem Einfluß einer zweiten Injektion zurückgingen. Vor allem traten neben Plasmazellen und Lymphozyten Makrophagen auf, oft in so großer Menge, daß sie die Gefäße vollkommen ausfüllten. Das Gewebe ist vollkommen dem tuberkulösen Gewebe entsprechend. Weil sah ganz ähnliche Erscheinungen auch bei der Immunisierung von Ratten gegen ein von der Ratte stammendes Adenokarzinom, die auffallend leicht gelang. Bei Mäusekarzinom hat Da Fano zelluläre Reaktion nur dann beobachtet, wenn die Resistenz nicht so stark war, daß die eingeimpften Tumorzellen gleich zugrunde gingen. Apolant leugnet ihre Bedeutung ganz. Da atreptische Bedingungen nach Lambert und Hanes Versuchen auszuschließen sind und Antikörper nicht nachgewiesen werden konnten, so bleibt die Ursache der Resistenz in diesen Fällen unbekannt. Es bleibt aber eigentlich nichts anderes übrig, als auch hier eine Gegenreaktion des Gewebes anzunehmen. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, daß es verschiedene Arten von Geschwulstimmunität gibt, und daß neben der wenig spezifischen Resistenzerhöhung, die nach den Versuchen von Moreschi und Lewin sogar durch artfremde Gewebe erzeugt werden kann, manchmal noch eine spezifische auf Antikörpern beruhende Immunität zustande kommen kann. Aus den bisherigen Untersuchungen ist mit Sicherheit nur das zu entnehmen, daß man die Versuchstiere auch mit benignem Gewebe fast ebensogut resistent machen kann wie mit malignem. Die Immunitätsreaktionen geben uns daher auch nicht die Möglichkeit, eine scharfe Unterscheidung von malignem und benignem Gewebe vorzunehmen, oder auf parasitäre Mikroorganismen in den Geschwülsten zu schließen.

Entstehung andersartiger Geschwülste bei der Wucherung von malignen Tumoren.

Ehrlich und Apolant beobachteten zuerst bei einem Tumor der 10. Impfgeneration eines Mäusekarzinoms eine plötzliche Umwandlung des Stromas in Sarkom. Die vier nächsten Generationen waren eine Mischgeschwulst; der Karzinomanteil trat immer mehr zurück und schließlich wuchs der Tumor ausschließlich als Spindel-

zellensarkom. Eine solche Sarkomentwicklung ist dann bei der Transplantation von Mäusekarzinom sehr häufig konstatiert worden, so von Lippmann, von Loeb, von Bashford, der diesen Vorgang dreimal beobachtete, von Lubarsch, von Stahl, von Ranke, von Lewin. Die gleiche Sarkomentwicklung fand Lewin auch nach der Transplantation eines Ratten-Adenokarzinoms in der 5. Generation und zwar nahmen die weiteren Impfgenerationen sowohl reinen Spindelzellencharakter als auch reinen Rundzellentypus an, während andere Impfserien gemischtzelligen Bau aufwiesen. Diese Geschwülste zeigten durchaus malignes Wachstum und besaßen alle Eigenschaften, die man auch sonst bei Rattensarkomen zu sehen gewöhnt ist. Man kann gegen diese Beobachtungen nicht anführen, daß die Mischgeschwulst schon von Anfang an bestanden habe, dazu sind die Untersuchungen zu sorgsam ausgeführt und die Veränderungen im Verlaufe der Impfungen zu häufig beobachtet. Nur ein Einwand ist beachtenswert. Die Mäusekarzinome werden von manchen Pathologen nicht vom Drüsenepithel, sondern vom Endothel abgeleitet; da die Endothelzellen sowohl zur Bildung karzinomatöser wie auch sarkomatöser Tumoren führen können, so liegt dann die Möglichkeit vor, daß die neu entstandenen Sarkome nicht neue Tumoren sind, sondern nur andere Wachstumsformen des gleichen Tumors. Gegen diese Auffassung sprechen jedoch die genauen histologischen Untersuchungen Apolants, welche die Ableitung des Mäusekarzinoms vom Drüsenepithel der Mamma sehr wahrscheinlich machen. Das Neuauftreten von Tumoren von anderem Bau nach der Tumortransplantation ist auch noch in anderen Fällen beobachtet worden. Lewin erhielt nach subkutaner Transplantation eines Adenokarzinoms der Ratte bei einem Tumor der dritten Generation Kankroid. Borell machte eine ähnliche Beobachtung, Sticker fand bei einer Hündin ein langsam sich entwickelndes Mammakarzinom vor, nachdem er Gewebe von Spindelzellensarkom injiziert hatte. Lewin und Ehrenreich sahen nach der Überimpfung eines Spindelzellensarkoms bei der Ratte die Entstehung eines soliden Karzinoms. Man kann auch hier metaplastische Prozesse im primären Tumor oder unabhängige Entwicklung der zweiten Geschwulst nicht sicher ausschließen, doch ist die Möglichkeit, daß es sich um eine Neubildung von Tumoren anderer Gewebsart, welche das injizierte Gewebe bedingt hat, handelt, gewiß nicht unwahrscheinlicher.

Serumreaktionen.

Wenn es auch nicht gelang, die Tumorzellen serologisch von Körperzellen sicher abzugrenzen, so haben die serologischen Untersuchungen doch gezeigt, daß das Serum der Karzinomkranken in mannigfaltiger Beziehung von dem der Gesunden verschieden ist. Eine Menge verschiedener Methoden sind mit mehr oder weniger Erfolg angewandt worden. Das Lösungsvermögen für Hühnerblut oder Menschenblut kann verstärkt sein (Kelling, Crile), die antitryptische Eigenschaft des Serums wird vermehrt gefunden (Brieger und Trebing). Die Fähigkeit, unter dem Einfluß der Kobragiftlipase hämolytische Substanzen zu liefern, ist vermehrt (Kraus, v. Kraft und Ranzi). Das Vermischen von Karzinomserum mit Tumorextrakten ergab eine Erhöhung der Tropfenzahl gegenüber der Mischung des Extraktes mit Normalserum, wenn mit Traubes Stalagmometer untersucht wurde

(Maiostagminreaktion von Ascoli und Izar) infolge von Verringerung der Oberflächenspannung. Die Komplementbindungsreaktion kann positiv ausfallen, wenn passende Extrakte aus Tumoren oder Blutkörperchen gewählt werden (Sampietro und Tesa, Simon und Walter, Sisto und Jona, v. Dungern). Nach den Beobachtungen von Freund und Kaminer und von Neuberg fehlt dem Karzinomserum die Eigenschaft, manche Karzinomzellen aufzulösen, welche das normale Serum besitzt. Andererseits zeigt Abderhaldens Dialysierverfahren. daß Serum von Tumorkranken gekochtes Tumoreiweiß spezifisch peptolysiert. Die genannten Eigenschaften werden jedoch nicht in allen Fällen von Karzinom und anderen bösartigen Geschwülsten konstatiert; gerade in besonders ausgesprochenen Fällen können sie vermißt werden; sie sind auch nicht unbedingt charakteristisch für die Tumorerkrankung, sondern finden sich mehr oder weniger auch bei anderen Krankheiten vor. Insbesondere sind es die chronischen Infektionskrankheiten, Syphilis und Tuberkulose, daneben in geringerem Grade akute Infektionskrankheiten, Leberzirrhose, Anämien, welche sich serologisch analog verhalten. Die Kobrareaktion, welche in erster Linie bei Tuberkulose vorkommt und schon vorher von Calmette als Tuberkulosereaktion beschrieben ist, gibt bemerkenswerterweise auch das Serum der Graviden. Auch die Antitrypsin-, die Meiostagmin- und die Freundsche Reaktion wurden bei Schwangeren öfters positiv gefunden. Die lösende Eigenschaft für Karzinomzellen fehlt auch dem Serum der Neugeborenen. Die diagnostische Verwertung der meisten Reaktionen für die Erkenntnis okkulter Tumoren ist wegen der übereinstimmenden Resultate bei manchen anderen Erkrankungen eine beschränkte. Die Meiostagminreaktion gibt unter Umständen, d. h. wenn besonders günstige Extrakte verwandt werden, recht spezifische Resultate. Bei der Komplementbindungsreaktion liegen die Verhältnisse am günstigsten, wenn sie mit geeigneten Extrakten nach meinen Angaben angewandt wird. Es hat sich gezeigt, daß man aus menschlichen Blutkörperchen konstant wirksame Extrakte darstellen und durch Zusatz einer bestimmten Menge Natronlauge die Reaktion sehr spezifisch für Tumoren gestalten kann. Aber auch hier kann man mitunter wegen der Verschiedenheit der Meerschweinchensera auf Schwierigkeiten stoßen. Die Abderhaldensche Methode gibt manchmal auch recht spezifische Resultate, man ist hier aber noch mehr von unberechenbaren Eigenschaften der Reagentien abhängig.

Betrachtungen über die Ätiologie.

Wenn man die ätiologischen Momente ins Auge faßt, auf welche die Erfahrung hinweist, so sind es einerseits Entwicklungsstörungen und andererseits Reizwirkungen der verschiedensten Art. Die bisher besprochenen Erscheinungen der Malignität lassen sich mit beiden Möglichkeiten vereinigen. Werner und ich haben zur Erklärung in den Zellen Wachstumshemmungen supponiert, welche durch Reize zerstört werden und nach dem Abklingen des Reizes sich wieder regenerieren. Die Malignität soll durch verminderte oder aufgehobene Regenerationsfähigkeit bedingt sein. Diese Abartung der Zelle kann theoretisch sowohl durch abnorme Anlage entstehen, wie auch unter gewissen äußeren Bedingungen zustande gekommen gedacht werden.

Für die Bedeutung des kongenitalen Momentes spricht die Tatsache, daß Tumoren oft aus solchen Geweben hervorgehen, an denen sich angeborene morphologische oder biologische Abweichungen vorfinden, oder auch aus solchen, die versprengte oder abnorm persistierende Keime darstellen. So ist die relativ häufige Entstehung maligner Tumoren aus Naevis, aus versprengten Keimen der Nebenniere oder des Bronchialbaumes, aus Choriongewebe sehr in die Augen fallend. Andere Formen der Geschwülste bieten dagegen keinen Anhaltspunkt für die Annahme einer kongenitalen Disposition. Die Bedeutung des kongenitalen Momentes ist vor allem in der Theorie Cohnheims, die von Ribbert, Wilms und Bormann noch weiter ausgebildet ist, zum Ausdruck gekommen. Hier wird die Ausschaltung embryonaler noch nicht vollkommen differenzierter Keime aus dem Verbande besonders hervorgehoben. Das maligne Wachstum erklärt sich nach Cohnheim schon durch die hohe Wachstumsenergie der embryonalen Zelle, die durch irgendeinen Reiz ausgelöst werden kann, während Wilms mehr die Loslösung aus der normalen Umgebung für das atypische Wachstum verantwortlich macht. Borst und Schwalbe glauben dagegen, daß diese Momente allein nicht ausreichen und nehmen an, daß kongenitale Mißbildungen anderer Art an dem Protoplasma der embryonalen Zellen selbst die Ursache für das spätere maligne Wachstum abgeben. Durch experimentelle Untersuchungen hat man die embryonale Hypothese für die Entstehung maligner Geschwülste bisher nicht stützen können. Die Einpflanzung von embryonalem Gewebe in den fremden Tierkörper, wie sie von Wilms, Askanazi und anderen vorgenommen worden ist, ergab wohl Teratome, aber keine bösartigen Geschwülste. Eine Ausnahme bildet der Fall von Askanazi. Bei einer Ratte entstand aus einem künstlichen Teratom, das 2 Jahre stationär geblieben war, ein schnellwachsender, sarkomatöser Tumor. Bei diesem seltenen Vorkommnis kann ein sekundärer Geschwulst erzeugender Faktor jedoch nicht ausgeschlossen werden, zumal Sarkome bei Ratten nicht allzuselten spontan auftreten.

Daß für die Entstehung der Tumoren äußere Reizwirkungen vielfach von großer Bedeutung sind, kann nicht bezweifelt werden. So wird vielfach berichtet, daß dem Auftreten einer Geschwulst ein Trauma, eine einmalige physikalische Einwirkung vorausgegangen ist. Wenn auch vielfach der ursächliche Zusammenhang unsicher ist und die Angaben der verschiedenen Autoren weit voneinander abweichen, so wird man doch dem Trauma zum mindesten eine auslösende Wirkung zugestehen müssen, vor allem bei den Sarkomen. Noch häufiger sieht man maligne Geschwülste aus solchen Geweben hervorgehen, die längere Zeit unter dem Einflusse traumatischer, thermischer, chemischer oder aktinischer Reizungen und Schädigungen gestanden haben. Aber freilich, auch hier läßt sich der Beweis nicht erbringen, daß die beobachteten Wirkungen die einzige Ursache für die Entstehung der Tumoren darstellen, denn diese Reize, die der Geschwulstentwicklung so häufig vorausgehen, rufen diese durchaus nicht gesetzmäßig hervor.

Experimentell ist es nie gelungen, durch einen bestimmten, lange fortgesetzten Reiz physikalischer oder chemischer Natur eine bösartige Geschwulst zu erzeugen. Nach den Reizversuchen von Werner ist dies auch gar nicht anzunehmen, da die Zellen entweder zugrunde gehen oder dem Reiz gegenüber allmählich widerstandsfähiger werden.

Eine Andeutung von Veränderungen nach der Seite der Malignität zu wurde von ihm nur unter bestimmten komplizierten Bedingungen beobachtet. Wenn ein Reiz von relativ starker Intensität ohne Erholungsmöglichkeit rasch hintereinander angewandt wurde, oder wenn ganz verschiedene Reize kombiniert wurden, dann war die Dauer des erhöhten Wachstums gesteigert. Zu einem malignen Wachstum kam es aber unter diesen Bedingungen nicht. Die gewöhnlichen Reize sind somit nicht geeignet, zur Entstehung maligner Tumoren Veranlassung zu geben. Die theoretischen Erwägungen führen uns demnach dazu, nach spezifischen Reizen zu suchen, und da wird man in allererster Linie, da das Karzinom ja als lokale Erkrankung beginnt, an Mikroorganismen zu denken haben.

Die ätiologische Bedeutung von Mikroorganismen ist in zweierlei Weise denkbar. Ihre Wirkung kann entweder so gedacht werden, daß sie gewissermaßen nur eine Summe chemischer Reize darstellen, welche die Umbildung der benignen zur malignen Zelle am Ort der primären Entstehung hervorrufen. Das weitere Wachstum der Geschwulst würde dann infolge der biologischen Veränderung unabhängig von den Parasiten vor sich gehen. Der Tumor wäre also nur in den ersten Anfängen eine parasitäre Erkrankung, später aber eine Anomalie des Körpergewebes. Außer dieser Möglichkeit könnte es sich um endozelluläre Parasiten von ganz besonderer Art handeln. Die Pathologie kennt einige Würmer als Ursache von Papillomen und Adenomen, wie z. B. Bilharzia in der Harnblase des Menschen (C. Göbel) und Trichodes in der Blase der Ratten (Löwenstein), Disfaragus im Vormagen von Geflügel (v. Wasielewski). Diese Geschwülste bleiben meist gutartig, ausnahmsweise kommt es jedoch zur malignen Entartung, ohne daß man weiß, ob ein weiteres ätiologisches Moment hinzugetreten ist. In neuester Zeit hat Fiebinger eine ähnliche Erkrankung im Magen der Ratten aufgefunden und es ist ihm sogar gelungen, durch Verfütterung der Wurmlarven, die sich in Küchenschaben aufhalten, in einzelnen Fällen echte Magenkarzinome zu erzeugen.

Sichere Krebserreger sind noch nicht gefunden worden, obgleich viele Mikroorganismen als solche beschrieben worden sind. Experimentell sind manchmal nach der Injektion nicht spezifischer Mikroorganismen maligne Tumoren entstanden, so in den Versuchen von San Felice mit Hefe, von Schmidt mit Mukor, von Jensen mit einem säurefesten Bazillus. Diese Beobachtungen sind jedoch nur Ausnahmefälle, sie schließen die Möglichkeit einer sekundären Infektion mit spezifischen Parasiten oder einer sonstigen Entstehung dieser Tumoren nicht völlig aus. Die Plimmerschen Körperchen, die Leidenschen Vogelaugen sind nicht charakteristisch genug, um als Parasiten gelten zu können. Der Micrococcus neoformans von Doyen findet sich wohl häufig auch in abgeschlossenen Tumoren; die Angabe Doyens, daß man maligne Tumoren damit erzeugen könne, hat sich jedoch nicht bestätigt. Der Saccharomyces von San Felice und der Mukor von Schmidt sind nur ausnahmsweise aus Tumoren gezüchtet worden; maligne Tumoren in einigermaßen gesetzmäßiger Weise damit zu erzeugen, ist auch nicht geglückt. In den Karzinomen der Mäuse sind von Gaylord, Borell und Deetjen Spirochäten häufig gefunden worden. Ihre ätiologische Bedeutung ist nicht erwiesen. Sie lassen sich, wie Deetjen fand, im Unterhautbindegewebe auch bei gesunden Mäusen

fortzüchten und finden sich auch bei geschwulstkranken Mäusen mehr in der Umgebung als im Tumor selbst. Daß aber spezifische Mikroorganismen zu starken langdauernden Wucherungen des Gewebes Veranlassung geben können, kann nicht bezweifelt werden. Das zeigen z. B. die Pflanzentumoren, bei denen Smith den spezifischen Erreger in Form eines kleinen Bazillus gefunden hat. Die Bazillen sind in dem wuchernden Gewebe nicht sichtbar, aber durch Kultur nachweisbar. Solche Wucherungen werden nur durch spezifische Erreger erzeugt, während andere Bazillen zum Absterben des Gewebes führen. Der Gegensatz zwischen echten Tumoren und Granulomen ist bei Pflanzen ja nicht vorhanden, aber auch bei Tieren ist er kein absoluter. Auch bei Tieren sind infektiöse Geschwulstformen bekannt, deren Gewebsart nicht nach der Art der gewöhnlichen Granulome zusammengesetzt ist, sondern nur aus einer bestimmten Zellart besteht; so das transplantable Lymphosarkom und die Epitheliosen, welche Borell genau studiert hat. Der wesentliche Unterschied ist nur der, daß diese Infektionsgeschwülste nicht dauernd aus sich herauswachsen. Man könnte aber annehmen, daß die echten Tumoren solche Infektionsgeschwülste sind, bei denen die ergriffenen Zellen unter dem Einflusse des Parasiten nicht leicht absterben, während andererseits eine Infektion weiterer noch gesunder Zellen sehr schwer erfolgt. Die Tatsache, daß die Metastasen in den verschiedensten Organen fast immer aus dem Gewebe des primären Tumors bestehen, ohne daß maligne Wucherungen des umliegenden Gewebes auftreten, spricht noch am meisten gegen das Vorhandensein eines dauernd anwesenden Parasiten, sie ist aber, wie gesagt, kein absolut sicherer Gegenbeweis. Es sind auch im Verlaufe der experimentellen Untersuchungen wiederholte Beobachtungen gemacht worden, welche dieser Gesetzmäßigkeit widersprechen und sich ganz gut durch die Übertragung eines krebserregenden Parasiten auf andere Gewebszellen erklären lassen.

Ich habe ja schon besprochen, daß im Laufe fortgesetzter Transplantationen von Tumorgewebe häufig andersartige Tumoren aufgetreten sind. Wenn man hierbei nicht metaplastische Prozesse annehmen will, was unwahrscheinlich ist, liegt es nahe an spezifische Tumorerreger zu denken, welche aus dem Gewebe der primären Geschwulst ausnahmsweise unter gewissen Bedingungen in das gesunde übertreten und dieses zum malignen Wachstum anregen. Es ist freilich auch möglich, daß die maligne Zelle selbst es ist, welche durch ihren veränderten Stoffwechsel den Reiz für die Neuentstehung maligner Zellen abgibt.

Beweisend für die infektiöse Natur der Tumoren muß es auch sein, wenn eine Übertragung gelingt, ohne daß die Tumorzellen der bösartigen Geschwulst selbst wachsen können. Solche Bedingungen sind gegeben, wenn man die Tumorzellen mechanisch abtötet oder durch Filtration entfernt oder wenn man die Impfung bei einer solchen Tierart vornimmt, in welcher die Tumorzellen selbst nicht wachsen können. Die Übertragung menschlicher Karzinome und Sarkome auf Maus, Ratte, Hund, Kaninchen, die häufig vorgenommen wurde, verlief im allgemeinen völlig ergebnislos. Die meisten Angaben über gelungene Übertragung halten der Kritik nicht stand. Es sind jedoch einige Fälle bekannt, welche unsere Beachtung verdienen; vor allem die Beobachtungen von Jürgens, Dagonet, Werner und Lewin. Eine gewisse

Ähnlichkeit mit dem Ausgangsmaterial hatten die Impftumoren nur in den Beobachtungen von Dagonet und Werner, bei denen es sich um Karzinome handelte. Hier liegt immerhin die Möglichkeit vor, daß die übertragenen Tumorzellen selbst im fremden Organismus weitergewachsen sind und die Tumoren gebildet haben. Das wäre aber auch eine recht ungewöhnliche Erscheinung. Ein länger dauerndes Wachstum in einer fremden Tierart ist bis jetzt nur für die Hasensarkome im Kaninchenorganismus von mir sicher erwiesen. Lewin hat außerdem nach der Injektion von Rattensarkom in der Maus einen Tumor erhalten, der dem Ausgangsgewebe entsprach. Im allgemeinen vermögen aber auch die Tumorzellen nicht in einer fremden Tierart zu wachsen. Ein kurz dauerndes Wachstum von wenigen Tagen beobachtet man jedoch häufig. Es ist daher nicht mit Sicherheit auszuschließen, daß unter besonderen Bedingungen auch ein langdauerndes Wachstum zustande kommen kann. In den sonstigen Fällen entstanden Tumoren, die sich von dem Ausgangsgewebe deutlich unterschieden. Es handelt sich um granulomartige Wucherungen. Besonders interessant ist der Fall von Lewin, der nach der Übertragung eines bösartigen Ovarialkarzinoms vom Menschen in den Hund eine sarkomartige Geschwulst erhielt, die sich durch 12 Generationen auf Hunden fortzüchten ließ. Ich glaube nicht, daß man diesen Befund ohne weiteres als ein zufällig entstandenes Granulom abtun darf. Diese Möglichkeit ist freilich nicht auszuschließen; es ist aber auch denkbar, daß die erzeugte Geschwulst, selbst wenn sie ein Granulom ist, durch einen Erreger erzeugt wird, der sich in dem Ovarialkarzinom gefunden hat und für dieses ätiologische Bedeutung besitzt.

Die Versuche mit zertrümmerten Karzinomzellen Karzinome hervorzurufen, die von Jensen und anderen gemacht wurden, sind erfolglos gewesen. Mit zellfreien Filtraten von malignen Geschwülsten speziell von Karzinomen Tumoren zu erzeugen, ist im allgemeinen auch nicht geglückt. Sicher positive Resultate erzielte nur Rous mit einem sehr malignen Spindelzellensarkom vom Huhn, wenn er Berkefeldfilter benutzte, welche für den Bacillus prodigiosus gerade nicht mehr durchlässig waren. Das Spindelzellensarkom des Huhnes scheint demnach durch einen Mikroorganismus erzeugt zu werden, der kleiner ist als der Bacillus prodigiosus. So interessant und wichtig diese Beobachtungen aber auch sind, so kann ein Rückschluß auf die infektiöse Natur des Karzinoms daraus noch nicht gezogen werden. Denn es ist nicht bewiesen, daß dieses Spindelzellensarkom ein echter aus sich herauswachsender maligner Tumor ist. Es kann sich auch um eine Geschwulst handeln, die wohl histologisch von den gewöhnlichen Granulomen verschieden ist, in der Art des Wachstums diesen jedoch entspricht, ebenso wie das Lymphosarkom des Hundes nach meinen Versuchen.

Auch die Statistik hat die Entscheidung ob ektogene oder endogene Ursachen entscheidend sind, noch nicht mit Sicherheit bringen können: da keine sehr großen Ausschläge zu verzeichnen sind, sehr viel Fehlerquellen möglich, und der Zufall niemals ganz ausgeschlossen werden kann, solange die Statistik nicht über viel größere Zahlen als jetzt verfügt, so können die statistischen Erhebungen nur als Hilfswissenschaft gelten. Es ist aber doch bemerkenswert, daß die Resultate der wirklich einwandfrei durchgeführten Untersuchungen immer mehr darauf hinweisen, daß der Krebs endemisch gehäuft vorkommt, und

seine Häufigkeit im wesentlichen von der Örtlichkeit abhängt, während hereditäre und andere Momente zurücktreten. Das gilt sowohl für größere Länderkomplexe wie in der Statistik von Kolb, noch mehr aber für ganz kleine Distrikte, wie durch einige Beobachtungen von Bela, Sticker und anderen schon gezeigt wurde und durch die Statistik von Werner, soweit dies überhaupt durch Statistik möglich ist, erwiesen wurde. Werner fand auch die wichtige Tatsache, daß der Cancer a deux in den krebsreichen Gemeinden verhältnismäßig viel häufiger ist als in den krebsarmen und zwar unabhängig von der Verwandtschaft. Krebs kommt in allen Zonen und bei allen Rassen vor. Nach Bashford kommen die Karzinome des Magendarmkanals und der weiblichen Geschlechtsorgane in Indien unter den Hindus ungefähr ebenso häufig vor wie in England unter den Europäern. Hoden- und Peniskarzinome sind in Indien 10mal häufiger. Für die Bedeutung der Reizwirkungen spricht es, daß bei den Betel kauenden Indierinnen Wangen-, Zungen- und Lippenkarzinome sechsmal häufiger beobachtet wurden als bei den englischen Frauen. In manchen tropischen Ländern scheint das Karzinom selten zu sein und von besonderem Interesse ist es, daß die Neger, welche nach den Aussagen der Missionsärzte in Afrika sehr selten erkranken, in Amerika nicht weniger als die Europäer vom Karzinom befallen sind. Die statistischen Beobachtungen sprechen demnach mehr für eine exogene als eine endogene Ursache. Der Forschung zugänglicher ist das gehäufte Vorkommen von Tumorerkrankungen bei Tieren an bestimmten Orten. Moreau hat zuerst auf diese interessante Erscheinung aufmerksam gemacht; er brachte in einen Käfig, in dem sich nur gesunde Mäuse befanden, eine große Anzahl Wanzen, die aus einem Käfig mit karzinomkranken Mäusen entnommen waren und beobachtete dann einige Monate später, daß fast alle Mäuse Karzinom bekamen. Auch nach der Verfütterung von Karzinommaterial traten Geschwülste auf. Solche Beobachtungen wie die Moreaus sind später niemals wieder gemacht worden. Gehäuftes Auftreten von bösartigen Geschwülsten unter Mäusen oder Ratten in einem Käfig oder in einer Züchterei, unter Salmoniden in einem Teich oder in einem ganzen Bezirk, unter Rindern auf einer Trift gehört dagegen zu den regelmäßigen Erscheinungen, die wohl kaum geleugnet werden können. Es ist dabei beachtenswert, daß häufig dieselbe Form der malignen Geschwulst bei mehreren Exemplaren beobachtet wird, auch wenn sie sonst verhältnismäßig selten vorkommt. So fand Löb bei drei Ratten des pathologischen Laboratoriums der Poliklinik von Chicago ein zystisches Sarkom der Schilddrüse und Borell beobachtete bei Mäusen in einem Käfig während eines Jahres 5—6 Fälle von Epitheliom der Unterkiefergegend, während später diese Geschwulstform von ihm nicht mehr gesehen wurde. Hanau hat bei drei Ratten im Züricher anatomischen Institut einen Hornkrebs in der Nähe der Sexualorgane gefunden. Besonders häufig sind es Endemien des Adenokarzinoms der alten weiblichen Mäuse, die von Borell, Löb, Michaelis, Busse, Gaylord, Koch, Tyzzer, Küster, Thorell, Ascher, v. Wasielewski und anderen beobachtet wurden. Gegen die Infektionstheorie sind verschiedene Momente angeführt worden. Selbstverständlich muß die Diagnose der malignen Geschwulst vollkommen gesichert sein. Dann ist das Alter zu beachten, das ja auf jeden Fall von Bedeutung ist. Bashford glaubt, daß das höhere Alter geradezu die Ursache für das

gehäufte Auftreten des Mäusekrebses in manchen Züchterein ist, Gaylord und Borell haben mit Recht dagegen eingewandt, daß es Käfige und Züchtereien gibt, die krebsfrei sind, obgleich sie auch alte Mäuse enthalten. Es muß ferner sichergestellt sein, daß man es auch wirklich mit Spontantumoren zu tun hat und daß nicht eine Verwechslung mit Impftumoren vorliegt. Diese Möglichkeit gilt vor allem für die interessante Endemie Thorells: unter 60 Mäusen traten im Laufe eines Jahres 14 Karzinome auf und zwar nur bei weiblichen. Der Sitz des Tumors war wie gewöhnlich, die Mammagegend. 12 von diesen Tieren waren vorher mit Mäusekrebs geimpft worden, ohne daß in der ersten Zeit ein Tumor entstand. Da Thorell aber am Schwanzende mit ganz kurzer Hauttasche geimpft hatte, so hält er es für ausgeschlossen, daß die neuentstandenen Tumoren, die soweit entfernt von der Impftselle auftraten, verspätet aufgetretene Transplantationstumoren gewesen sind. Zu beachten sind ferner die hereditären Verhältnisse. Löb, Koch, Busse, Küster, Thorell und andere haben zur Erklärung an die Möglichkeit gedacht, daß durch fortgesetzte Inzucht eine Disposition entstehen kann, die allmählich gesteigert, plötzlich zur gehäuften Krebsentwicklung führt. Als auslösenden Reiz könnte man dann die chronische Mastitis der alten Mäuse auffassen. Haaland hat sie nachgewiesen und nimmt als Ursache hierfür Nematoden an. Bashford und Murray haben die Hereditätsfrage auch experimentell in Angriff genommen. Alle Mäuse wurden, sobald sie selbständig fressen konnten, isoliert und genau katalogisiert. Die Beobachtungen ergaben, daß trotz dieser Isolierung unter den Mäusen, die von Krebskranken Mäusen abstammten, mehr Tumoren auftraten, auch wenn das Alter mit berücksichtigt wurde. Diese so genauen und sorgsamen Untersuchungen sind jedoch auch nicht ausreichend, um die Entscheidung zwischen Heredität und Infektion zu bringen, da eine Infektion ja in den ersten Lebenstagen schon erfolgen kann. Die Übertragungsversuche durch einfaches Zusammenleben, die Haaland mit alten Mäusen vorgenommen hat, waren positiv, aber alte Mäuse erkranken häufig auch spontan. In den Versuchen von Ehrlich und Apolant, die jüngere Mäuse benutzten, traten dagegen keine Erkrankungen auf. Auch Thorell und andere berichten über negative Ergebnisse. Das endemische Vorkommen von maligner Struma bei Salmoniden, das zuerst von Pick beobachtet wurde, ist von Gaylord in Buffalo genau untersucht worden. Die Struma ist in den Fischzuchtanstalten in Nordamerika fast überall endemisch. Es erkrankten auch Fische, die aus strumafreien Distrikten stammten. Kontaktinfektion gelang nicht. Ernährung mit rohem Fleisch war für die Entstehung der Veränderung bedeutungsvoll. Es handelt sich wohl um Entstehung von Struma durch ein im Wasser vorhandenes Agens. Die Struma wächst bei den Salmoniden aber häufig infiltrierend und macht gelegentlich auch Metastasen. Sie besitzt also alle charakteristischen Eigenschaften der bösartigen Tumoren.

Literatur.

Bashford, Murray u. Cramer, Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 46.
Bashford, Reports of the imperial causer research fund 1905 ff.
Behla, Pflanzenparasiten. Ursache d. Krebses u. d. Krebsprophylaxe. Berlin 1905.
Borell, Annales Inst. Past. 1903, 1909.

Czerny, Münch. klin. Wochenschr. 1909, S. 889.
Czerny u. v. Dungern, Zentralbl. f. Bakt. 1909, Ref., Bd. XLIV, Beih., S. 57. — Zeitschr. f. Immunität 1909, Bd. II, S. 391.
Ehrlich u. Apolant, Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 28.
Dies., Arb. a. d. Inst. f. experiment. Therapie 1906.
Freund u. Kaminer, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. XXVI, S. 312.
Fiebiger, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 7. — Zeitschr. f. Krebsforsch. 1913, Bd. XIII, S. 217.
Haaland, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 2.
Jensen, Zentralbl. f. Bakt. 1903, Bd. XXXIV.
Kelling, Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 24.
Lambert u. Hanes, Journ. of experim. Medicin. 1911, Vol. XIII, p. 495.
Lewin, Die bösartigen Geschwülste. Leipzig 1909.
Ders., Berl. Klinik 1910.
Lubarsch, Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten. Wiesbaden 1895.
v. Leyden u. Blumenthal, Deutsche med. Wochenschr. 1902.
Michaelis, L., Zeitschr. f. Krebsforsch. 1906.
Neuberg, Berl. klin. Wochenschr 1905, Nr. 5.
Schmidt, Monatsh. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. XVII.
San Felice, Zeitschr. f. Krebsforsch. 1908, Bd. XVI, S. 166.
Schöne, Die Beziehungen der Immunitätsforschung zur Lehre von den Geschwülsten. Weichardts Jahresber. 1907, Bd. III.
Thorel, Zentralbl. f. allgem. Pathol. 1918, Bd. XIX, Ergänzungsh., S. 59.
Saul, Zentralbl. f. Bakt. 1910, Bd. LV, S. 15.
Uhlenhuth, Händel u. Steffenhagen, Zentralbl. f. Bakt. 1910, Bd. XLVII, Beih., S. 158.
Werner, Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 9.
Wasielewski u. Hirschfeld, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1169.
Wolf, J., Die Lehre von den Krebskrankheiten. Jena 1907.

Autorenregister.

J.

I.

K.

X.

Y

Z.

Sachregister.

B.

C.

F.

G.

H.

I.

K.

L.

T.

U.

Druck von Ant. Kämpfe, Jena.

